

EDITORES

Juan Ernesto del Llano Señarís
José Antonio Sacristán del Castillo
Tatiana Dilla Quintero
José Luis García López

DATOS DE LA VIDA REAL

en el Sistema Sanitario Español



Lilly

FUNDACION
**GAS
PAR
■ CA
SAL**
PARA LA INVESTIGACIÓN Y EL
DESARROLLO DE LA SALUD
www.fgcasal.org

DATOS DE LA VIDA REAL

en el Sistema Sanitario Español

EDITORES

Juan Ernesto del Llano Señarís
José Antonio Sacristán del Castillo
Tatiana Dilla Quintero
José Luis García López

DATOS DE LA VIDA REAL en el Sistema Sanitario Español

REVISIÓN

Gema Pi Corrales
Jordi Gol-Montserrat

The Lilly logo is written in a stylized, cursive script.

FUNDACION
**G
A
S
P
A
R
C
A
S
A
L**
PARA LA INVESTIGACIÓN Y EL
DESARROLLO DE LA SALUD
www.fgcasal.org

Edición: FUNDACIÓN GASPAR CASAL

© Fundación Gaspar Casal

ISBN: 978-84-608-5289-6

Depósito Legal: M-1353-2016

Maquetación, impresión y encuadernación:

HELIOS PRODUCCIÓN GRÁFICA

ÍNDICE

PRESENTACIÓN, por María Teresa Millán Rusillo	9
PRÓLOGO, por Fernando Rodríguez Artalejo	13
PRÓLOGO, por Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga	17

PARTE 1

DATOS DE LA VIDA REAL:

OBJETIVOS, METODOLOGÍA Y EXPERIENCIAS	21
1. Oportunidades y retos del uso de Datos de la Vida Real en el sistema sanitario español	23
<i>Juan Ernesto del Llano Señarís, José Antonio Sacristán del Castillo, José Luis García López, Tatiana Dilla Quintero</i>	
2. Los estudios observacionales en España: perspectiva histórica y situación actual	39
<i>César de la Fuente Honrubia, Francisco J. de Abajo Iglesias, Diego Macías Saint-Gerons</i>	
3. Generación de Datos de la Vida Real: tipos de diseños, análisis y minimización de sesgos	59
<i>Elisa Martín Merino, Daniel Prieto Alhambra</i>	
4. Integración de medidas de resultado sanitario reportadas por el paciente (PRO endpoints) en estudios de Datos de la Vida Real	79
<i>Luis Lizán Tudela</i>	
5. Reformas de la regulación de las tecnologías médicas y la función de los Datos de la Vida Real	97
<i>Carlos Campillo Artero</i>	
6. Protección de datos en los estudios de Datos de la Vida Real	115
<i>Cristina Gómez Piqueras</i>	

PARTE 2

APLICACIÓN DE LOS DATOS DE LA

VIDA REAL EN LA TOMA DE DECISIONES 125

1. Los datos de la Vida Real en las decisiones de financiación
y acceso al mercado de los nuevos medicamentos 127
Carlos Lens Cabrera
2. Utilización de Datos de la Vida Real para evaluar
la utilización de recursos y los resultados en salud 139
Xavier Badía Llach
3. Datos de la Vida Real y Política Sanitaria en España 155
Oriol Solà Morales

PARTE 3

PROYECTOS DE DATOS DE LA VIDA REAL EN ESPAÑA:

ANÁLISIS DE REGISTROS DE PACIENTES 167

1. Medicina basada en la evidencia: la información de salud
como palanca de cambio de los sistemas sanitarios 169
Josep Maria Argimon Pallàs, Cristina Adroher Mas
2. Datos de la Vida Real. La experiencia del área de
investigación en servicios de salud de FISABIO y CSISP 179
Salvador Peiró Moreno, Gabriel Sanfèlix Gimeno
3. Estudios observacionales en Atención Primaria:
historias clínicas y registros de pacientes 203
Domingo Orozco Beltrán
4. BIFAP: Base de datos para la Investigación
Farmacoepidemiológica en Atención Primaria 225
*Julio Bonis Sanz, Miguel Gil García, Consuelo Huerta Álvarez,
Arturo Álvarez Gutiérrez, Miguel Ángel Maciá Martínez,
Dolores Montero Corominas*
5. La base de datos SIDIAP: Sistema de Información para
el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria 241
Daniel Prieto Alhambra

6. Datos de la Vida Real: la experiencia de Badalona Serveis Assistencials (BSA)	249
<i>Antoni Sicras Mainar</i>	
7. Los Registros en Medicina. Informe RECALCAR. El ejemplo de la Sociedad Española de Cardiología	271
<i>José Ramón González Juanatey</i>	
8. Relevancia de los registros de pacientes con cáncer: el ejemplo del cáncer de mama	281
<i>Eva Carrasco Carrascal, Carlos Jara Sánchez, Sara Pérez Ramírez, Miguel Martín Jiménez</i>	
9. El Registro de enfermedades raras en España	301
<i>Ignacio Abaitua Borda, Verónica Alonso Ferreira, Manuel J. Hens Pérez, Manuel Posada de la Paz</i>	
10. Principales Sistemas de información de Datos de la Vida Real en España	317
<i>Irene Fregenal Sánchez, Jordi Gol Montserrat</i>	
AUTORES	349

PRESENTACIÓN

La llegada de un nuevo medicamento al mercado, lleva detrás años de investigación, entre 10 y 12, de forma que se pueda garantizar su eficacia, seguridad y calidad a través de ensayos preclínicos y clínicos. La información que se obtiene permite evaluar el comportamiento del medicamento en cuestión en entornos previamente diseñados a fin de que la evidencia sea del máximo nivel, evitando sesgos. En los últimos años se ha introducido una nueva derivada, considerando que la evaluación de un medicamento por los organismos reguladores no se lleva a cabo solo antes de la comercialización, sino que se mantiene durante toda la vida del medicamento. Es ahí donde el comportamiento del medicamento en la vida real, con pacientes no sometidos a los estrictos criterios de inclusión y exclusión de un ensayo clínico y en entornos no controlados ha de ser tenido en cuenta para la toma de decisiones.

Este mismo debate que tiene lugar en el entorno regulatorio, se está produciendo entre los responsables de la toma de decisiones en materia de financiación de medicamentos: ¿cómo saber que el valor de un medicamento se mantiene más allá de lo demostrado en los ensayos clínicos?, ¿qué utilidad tienen los datos de la práctica clínica real en la construcción y mantenimiento de esta proposición de valor?, y en base a ello, ¿la financiación de un medicamento y sus condiciones han de ser estables a lo largo del tiempo o hay que someterlas a reevaluación a la luz de nuevos datos?

En este contexto, Lilly no puede mantenerse al margen. Por un lado, al tratarse de una empresa basada en la innovación y el conocimiento, su misión, y así se recoge en nuestro lema, es poner a disposición de profesionales sanitarios y pacientes, medicamentos que puedan mejorar las condiciones de salud o curar enfermedades, y, además, demostrar el valor de esos medicamentos a lo largo de su vida, de tal forma que se puedan utilizar en las mejores condiciones, con la mayor precisión y en los pacientes correctos.

Por otra parte Lilly tiene un compromiso claro con la sostenibilidad de nuestro sistema de salud. El bienestar de los pacientes y de la sociedad en general es nuestro objetivo y sin un sistema de salud eficiente y equitativo difícilmente se podría alcanzar dicha meta. Esta sostenibilidad, en la que todos estamos empeñados, se encuentra en la actualidad, después de años de reducciones presupuestarias debidas a la crisis económica, en un momento crítico. Es necesario, en este ciclo de recuperación económica, volver a invertir en salud y volver a situarnos en cifras sobre nuestro PIB que nos equiparen a los países de nuestro entorno. Alcanzar los niveles de los países de nuestro entorno socioeconómico de la OCDE, ha de ser una aspiración que debería materializarse en los próximos años.

Estamos de acuerdo en que la inversión, la asignación de recursos, ha de hacerse de manera eficiente, y para ello han de utilizarse todas las herramientas disponibles. Y aquí es donde la utilización de datos de la vida real puede ocupar un lugar importante, como proveedora de información acerca del comportamiento de las intervenciones en salud cuando son utilizadas en las condiciones de la práctica clínica habitual. En concreto, en el caso de un medicamento, la información sobre datos de la vida real complementará la que se ha obtenido a través de los ensayos clínicos llevados a cabo para demostrar su eficacia y seguridad, a fin de obtener la preceptiva autorización de comercialización. Pero no solo eso, también permitirá mantener la proposición de valor en la que se basan las decisiones de financiación así como las condiciones de la misma a lo largo del periodo de comercialización.

El presente libro “Datos de la Vida Real en el sistema sanitario español”, editado por la Fundación Gaspar Casal, con el apoyo de Lilly, es un interesantísimo elemento que aportará claridad al debate que en la actualidad tiene lugar sobre la utilización de datos de la vida real. Los capítulos del libro recogen la opinión de los diferentes autores sobre este tema, todos ellos de prestigio reconocido y representantes del mundo académico, las sociedades científicas y la administración sanitaria. La variedad de enfoques permitirá al lector tener una visión múltiple y mucho más completa del mismo.

Se tratan aspectos metodológicos, que permiten centrar el tema proporcionando homogeneidad y clarificando su alcance. No sólo los estudios observacionales y los registros de pacientes proporcionan información, también las bases de datos de salud vinculadas a la prescripción y la historia clínica electrónica son fuentes de enorme potencialidad, y de ello España es un referente internacional como se pone de manifiesto en los ejemplos que se recogen en el libro.

No se ha dejado de lado un aspecto tan importante como la protección de datos de carácter personal, y los datos de salud lo son y críticos. La propiedad de los datos y su utilización son objeto de un debate que se está llevando ya a cabo en la UE y, probablemente, sus resultados se verán plasmados en un nuevo paquete legislativo.

Finalmente no podía faltar el punto de vista de los responsables de la adjudicación de los recursos sanitarios, en concreto en materia de medicamentos, y de expertos académicos para fijar su importancia en la toma de decisiones y su influencia en la política sanitaria de nuestro país.

Desde Lilly estamos convencidos de que este libro va a ser una lectura determinante para todos aquellos que formamos parte del entorno sanitario, que nos va a permitir identificar nuevas herramientas y a partir de ellas nuevas soluciones a fin de que la tecnología y la innovación lleguen a los pacientes de forma rápida, segura, eficaz y, por supuesto, equitativa.

María Teresa Millán Rusillo

*Directora de Asuntos Corporativos
Lilly España*

PRÓLOGO

Hojear este libro resulta reconfortante porque se percibe que en España hay muchos profesionales con criterio y contribuciones relevantes tanto sobre el desarrollo de sistemas de información sanitaria como en su explotación para orientar la toma de decisiones clínicas, de servicios sanitarios y de política de salud. Además, cuando algunos capítulos se leen despacio, uno siente que es tiempo bien invertido, porque se aprenden cosas que te enriquecen.

No es fácil estructurar un manual sobre los “datos de la vida real en medicina”, porque el libro podría incluir casi cualquier cosa que no sean los ensayos clínicos convencionales. Precisamente para delimitar el campo de juego, el libro se inicia con un capítulo en el que se proporcionan definiciones de los datos de la vida real y se distinguen de los llamados “big data”, pues los primeros pueden ser de muy diferentes tamaños. Gracias a ello el libro muestra unidad conceptual a través de sus más de 200 páginas. La organización también es clara, porque la primera sección se dedica a aspectos metodológicos, la segunda a sus posibles aplicaciones en la toma de decisiones en diversos ámbitos, y la tercera ilustra muchas experiencias exitosas de desarrollo y explotación de datos de la vida real en España, a menudo avaladas por numerosos y excelentes artículos científicos. El libro termina con un útil catálogo de las principales fuentes de datos y registros con interés en este campo.

La mayoría de los caminos se pueden recorrer en dos direcciones según donde se quiere llegar. En los programas de epidemiología, cuando se enseñan los principales diseños de estudios, el camino suele iniciarse con los diseños menos sofisticados, como los estudios transversales y de casos y controles, y se continúa hacia los que proporcionan mejor nivel de evidencia, como los de cohortes y, especialmente, los ensayos clínicos. Es habitual concluir el camino explicando que un ensayo clínico es “un estudio

de cohortes donde la exposición al fármaco o factor de interés se asigna por el investigador". Y que precisamente cuando la asignación de la exposición se hace bien (e.g., mediante aleatorización y enmascaramiento) mejora sustancialmente la capacidad del estudio para obtener resultados fiables. Sin embargo, cuando se explican los efectos de las intervenciones sanitarias y su aplicación en la vida real, se suele comenzar por la eficacia, que se estima en ensayos clínicos en que la intervención se ejecuta y evalúa en las mejores condiciones posibles; a continuación se describe la efectividad (valor de las intervenciones en condiciones de la vida real), y se concluye con estudios de utilización de dichas intervenciones basados en diseños transversales, o longitudinales sin grupo de control, que valoran cómo se aplican según sus indicaciones o condiciones de uso en el sistema sanitario. Da la impresión de que cuando se recorre el camino en dirección a los ensayos clínicos mejora la validez interna de los estudios, y que cuando se recorre en sentido de la efectividad y la utilización mejora su validez externa y relevancia. Una de las cosas que me han gustado más de este libro es que varios de los autores desmontan esta idea, porque si bien destacan la relevancia de los datos de la vida real se preocupan por el rigor metodológico de los estudios, alertan sobre los numerosos errores que se pueden cometer, y proponen alguna soluciones. En definitiva, enfatizan que la relevancia no es posible sin suficiente validez interna (ausencia de sesgos) en los estudios. Por tanto, nos previenen del análisis poco reflexivo y apresurado de las bases de datos de la vida real en medicina, que están progresivamente más disponibles para todos los investigadores.

La ciencia está cada día menos compartimentalizada; por ello, el trabajo de los investigadores con datos de la vida real será también valorado por científicos de otros campos, que compiten por los mismos recursos, y cuyas fortalezas son el diseño experimental y el rigor de las mediciones. Y no es de esperar su comprensión por las dificultades intrínsecas de trabajar con datos de la vida real. Por tanto, el camino antes mencionado solo puede recorrerse en una dirección; maximizar la relevancia y la fiabilidad de los

resultados. En el pasado se ha sido excesivamente comprensivo con las inconsistencias e incluso contradicciones en los resultados de los estudios epidemiológicos, porque la efectividad de una intervención puede variar según su contexto (e.g., el grupo de comparación, el sistema sanitario donde se aplica, el periodo de tiempo evaluado, etc.). No obstante, el objetivo del método científico es la reproducibilidad de los resultados, y la falta de la misma suele considerarse consecuencia de la ciencia de baja calidad. Ahora que es más fácil analizar muchas bases de datos de la vida real, hay que ser más críticos con dichas inconsistencias, e intentar explicarlas. Si no lo conseguimos, podríamos deslizarnos por el tobogán de las “random medical news”, que ya ha causado bastante descrédito en nuestro campo.

En mi opinión, el otro gran reto analizando datos de la vida real es proporcionar información sobre los nuevos enfoques de la práctica clínica: la medicina orientada a mejorar la función y la medicina centrada en la persona. Ambos tipos de medicina están parcialmente alineados, porque preservar y mantener la función se encuentra entre los principales valores y preferencias de los pacientes que, cuando se hacen explícitos y atienden, caracterizan el ejercicio de la medicina centrada en la persona. Algunos capítulos del libro se adentran algo en este terreno. Pero para que ambos enfoques de la medicina se plasmen en datos es necesario que sean más frecuentes o incluso predominantes en la vida real. Es cierto que aun utilizando modelos paternalistas de relación médico-paciente, y usando medidas objetivas de escaso significado para las personas (e.g, presión arterial o hemoglobina glicada), los médicos siempre ha intentado atender preferencias, gustos y peticiones de los pacientes. No obstante, el centro de la práctica clínica era el manejo de la enfermedad y sus consecuencias. Si bien integrar en la historia clínica los datos sobre la función física, cognitiva y social es relativamente fácil porque hay muchas escalas reportadas y algunas mediciones sencillas, lo primero es conseguir que estos instrumentos se utilicen habitualmente en la clínica. En cambio, integrar los valores y preferencias es más difícil. Para ello es necesario un cambio cultural por el que los médicos

consideren que el objetivo principal de la medicina es atender las preferencias de los pacientes, especialmente en las personas mayores donde las posibilidades de curación suelen ser menores y la asistencia es más complicada; luego hay que reflexionar sobre cómo recoger los datos, porque estos van más allá de la calidad de vida y otros resultados tradicionales de salud reportados por los pacientes. En concreto, los datos deberían informar de si el plan de atención de cada persona se ha llevado bien a cabo y si se han alcanzado los objetivos individuales de salud. En fin, seguro que este es un buen tema para el próximo manual. De momento, he logrado que el prólogo sea breve para pasar sin más dilación a lo importante, que es leer este excelente libro.

Fernando Rodríguez Artalejo

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

Universidad Autónoma de Madrid

PRÓLOGO

El libro que prologo es de candente actualidad ya que aborda uno de los temas que, sin más demora, debe de ser incorporado a las agendas de los gestores y decisores de nuestro sistema sanitario por dos motivos principales: el primero es que no podemos permitirnos desperdiciar el conocimiento que se puede generar a partir de los datos recogidos de la investigación y de la práctica clínica en nuestro país cuando los datos están disponibles y los pacientes esperan respuestas y mejoras en su estado de salud. El segundo motivo es que tenemos la obligación de trabajar en la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario, de mejorar la efectividad, la seguridad y los resultados en salud de la población.

A lo largo de esta obra se plantean, de manera precisa y rigurosa, nuevas oportunidades al modelo de asistencia sanitaria de nuestro país, abriendo posibilidades que hace algunos años no podíamos imaginar, a la vez que se identifican las limitaciones actuales del sistema y los ámbitos de mejora. De manera específica, la determinación de la información acorde con los objetivos que se marquen, la estructura y funcionamiento de las fuentes de datos, la normalización de los datos, la cultura de registrar con calidad, la necesaria interconexión de estos datos y la forma en que se comparte la información son algunos de los aspectos a trabajar. Como posible fórmula para avanzar se apunta la existencia de un acuerdo marco general que abordara estos y otros puntos buscando el beneficio incremental para todos los que participaran y, en último término, para el paciente.

Este debate y sus términos afectan de pleno al mundo del medicamento. Los últimos avances en las tecnologías de la información, acompañados de un mayor desarrollo de la investigación clínica de los medicamentos, con la irrupción de los estudios observacionales, han conducido a un incremento de la información disponible sobre el comportamiento de los medicamentos a lo largo de su ciclo de vida y llevan a replantear si debe modificarse el

modelo actual regulatorio europeo. Esta es la discusión que en estos momentos aborda la Red de Agencias Reguladoras de Medicamentos Europeas, conformada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y las Agencias Reguladoras Nacionales, ligándola especialmente a la introducción de nuevos medicamentos.

El acceso de los pacientes a los medicamentos innovadores, considerando a la vez la sostenibilidad de los sistemas de salud europeos, ocupa un papel estelar en la agenda política del Parlamento y de la Comisión Europea. En este sentido, se están poniendo en marcha diferentes experiencias y están activos varios grupos de trabajo que estudian como incorporar a la regulación de los medicamentos el conocimiento procedente de la práctica clínica. En el caso de la Comisión, el grupo de expertos STAMP (Safe and Timely Access to Medicines for patients) trabaja para identificar las maneras de optimizar el uso de las herramientas reguladoras incorporando datos de la vida real. A su vez, la Agencia Europea del Medicamento tiene en marcha el proyecto de licencias adaptativas (Adaptive pathways), un instrumento que utiliza evidencias obtenidas de la vida real para ir modulando el ámbito de autorización de un medicamento a lo largo de su ciclo de vida. En octubre de 2015, la EMA ha presentado el proyecto denominado Medicamentos Prioritarios (PRIME) orientado a reforzar el dialogo temprano en asesoramiento científico y facilitar la evaluación acelerada de aquellos nuevos medicamentos que se identifiquen con potencial para abordar las principales necesidades de salud pública. Sin duda, también en este caso, es imprescindible disponer de evidencia científica sobre el comportamiento de los medicamentos ya existentes en el mercado.

Cualquiera de los proyectos e iniciativas europeos citados están íntimamente relacionados con los abordajes que se recogen en el libro. Conllevan diseño de los estudios, investigación y aplicación de metodología, registros de pacientes y aspectos de protección de datos, tratamiento de la información, aplicación de tecnologías de la información y generación de información y evidencias que soporten decisiones.

Resulta obvio que desde las administraciones sanitarias debemos potenciar desarrollos que permitan el análisis y la gestión de datos de la vida real para favorecer la generación de conocimiento y, así, en este libro se recogen diversos registros e iniciativas liderados por la administración sanitaria. En particular la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios trabaja en varios proyectos a nivel nacional y europeo. Sin embargo, estos proyectos no serían posibles sin la participación de los profesionales sanitarios y los pacientes. En este sentido, la obra muestra el alto grado de implicación de los profesionales y las sociedades científicas en los registros e iniciativas ya puestas en marcha en nuestro país. En cuanto a los pacientes, esta obra recoge la importancia de la integración de los resultados reportados o referidos por los pacientes en los datos de la práctica clínica incrementando su participación activa en la toma de decisiones y en la valoración de su estado de salud de forma compartida con el médico.

Otro aspecto que destacaría del libro es el cambio de cultura que se tiene que asumir para mejorar la calidad de los registros y la planificación y apoyo que necesitará este cambio de cultura en todos los niveles.

La necesidad de incorporar los datos de la práctica clínica a las decisiones en salud converge en el tiempo con la irrupción en los últimos años del “Big Data” en salud (grandes volúmenes de datos), obtenidos de los pacientes, las clínicas, hospitales u otros centros sanitarios. Estos datos ya están siendo utilizados en el sector salud para la investigación genómica, la medicina personalizada, soporte al autocuidado de las personas, ayuda a los proveedores de cuidados médicos, así como en entre otros fines, contribuyendo a que la investigación médica se vea complementada.

Este compendio denominado Datos de la Vida Real en Medicina: análisis de situación en España está dividido en tres grandes secciones: la primera sección aborda los objetivos, metodología y experiencias; la segunda sección está orientada a la toma de decisiones; la tercera sección se ocupa del análisis de registros de pacientes. En su conjunto nos va ayudar a entender

de manera más precisa cuáles son las opciones que permiten situarnos en la posición óptima a la hora de dotarnos del conocimiento para adoptar las mejores decisiones en un valor tan importante para la sociedad como es la salud de los individuos.

Finalizo felicitando a los autores por la selección del tema y los textos que invitan a la reflexión sobre la gestión del conocimiento y su aplicación en la mejora de la medicina.

Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Directora

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

1

DATOS DE LA VIDA REAL: OBJETIVOS,
METODOLOGÍA Y EXPERIENCIAS

1

OPORTUNIDADES Y RETOS DEL USO DE DATOS DE LA VIDA REAL EN EL SISTEMA SANITARIO ESPAÑOL

*Juan Ernesto del Llano Señarís, José Antonio Sacristán del Castillo,
José Luis García López, Tatiana Dilla Quintero*

INTRODUCCIÓN

¿A qué llamamos Datos de la Vida Real (DVR) en el ámbito sanitario?

El movimiento de la Medicina Basada en la Evidencia promueve el uso del ensayo clínico aleatorizado como método para evaluar la eficacia de las intervenciones sanitarias. A pesar del enorme impacto que ha tenido este movimiento, una evaluación de 1.128 revisiones de la Colaboración Cochrane señalaba que, en un alto porcentaje de las evaluaciones era necesario realizar nuevos estudios (1). Del mismo modo, el 48% de 1.246 recomendaciones de las guías del Colegio Americano de Cardiólogos estaban apoyadas en opiniones de expertos o en series de casos (2). Esa necesidad de pruebas científicas sobre la efectividad de las intervenciones llevó en 2009 al gobierno americano a invertir un millón de dólares para financiar la investigación en efectividad comparada (*American Recovery and Reinvestment Act 2009*) (1). En los últimos años otras iniciativas se han unido a este impulso apoyadas en gran parte por el gran avance de la tecnología que hace posible el análisis de datos en las condiciones de la práctica clínica habitual y que permite el análisis retrospectivo de información registrada en historias electrónicas, en bases de datos de enfermedades, o en otras fuentes de información.

Uno de los retos fundamentales de todos los sistemas sanitarios, sobre todo de aquellos con financiación pública como el español, es garantizar su sostenibilidad. Su objetivo principal es lograr los mejores resultados en salud en un entorno de recursos limitados y con un aumento progresivo de los costes asociados a la introducción de nuevas tecnologías. La información sobre estos resultados en salud y el consumo de recursos en la práctica clínica es una herramienta esencial para la toma de decisiones.

Factores como la heterogeneidad en la respuesta farmacológica, la falta de adherencia terapéutica, o la utilización de las intervenciones sanitarias en pacientes diferentes a los que tomaron parte en el proceso de investigación clínica previo a la autorización, limita la generalización de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos aleatorizados. Los pacientes incluidos en estos ensayos, que en algunas patologías prevalentes como el cáncer pueden llegar a ser únicamente el 1,7% de los casos incidentes (3), son elegidos aplicando criterios de selección muy específicos que pueden condicionar diferencias clínicamente significativas con el resto de los pacientes de la población general. Son necesarios, por lo tanto, datos de la práctica clínica habitual que complementen la información derivada de los ensayos clínicos, y que informen sobre la efectividad y la seguridad de las intervenciones sanitarias en dichos pacientes. Para obtener esta información pueden emplearse diferentes diseños (4), fundamentalmente estudios observacionales retrospectivos (por ejemplo, datos recogidos a partir de historias clínicas, registros de pruebas de laboratorios, imágenes, etc...), prospectivos (registros de enfermedades en los que se recoge nueva información, de tratamientos, del uso de tecnologías diagnósticas, encuestas de salud, etc...) y ensayos clínicos pragmáticos (incluyendo pacientes procedentes de la práctica clínica habitual). La información obtenida de estos estudios es lo que se ha denominado, *“Datos de la Vida Real”* (DVR; en inglés, *real world data*, RWD).

El ensayo clínico aleatorizado es el método de referencia para determinar la eficacia de las intervenciones sanitarias. Los estudios realizados a partir

de DVR no pretenden sustituir, sino complementar la información generada a partir de ensayos clínicos aleatorizados. En términos generales, las preguntas a las que responden los estudios con DVR son diferentes a las preguntas que intentan responder los ensayos clínicos. Esas preguntas a responder con DVR no suelen estar orientadas a la comparación de intervenciones sanitarias, sino a la forma en que se utilizan dichas intervenciones (pautas de tratamiento, tipo de pacientes, etc.), a su seguridad y efectividad en condiciones de práctica clínica real, o al consumo de recursos sanitarios. En un momento en que el uso de las nuevas tecnologías de la información y de las nuevas capacidades analíticas está generando enormes expectativas sobre el potencial de los DVR en investigación, es importante conocer en profundidad las ventajas y las limitaciones de dichos estudios, evitando que esas expectativas sean exageradas; ejemplo de esto, es la creencia de que los estudios con DVR servirán para responder, de una forma más rápida y más barata que los ensayos clínicos, a cualquier pregunta de investigación. Este capítulo pretende enmarcar esos retos y oportunidades, que posteriormente serán desarrollados en profundidad e ilustrados con ejemplos concretos a lo largo de los siguientes capítulos.

Antes de continuar, es preciso diferenciar los conceptos de macrodatos o megadatos (*big data*, en inglés) y de datos de la vida real, DVR. Los macrodatos hacen referencia a grandes cantidades de datos (habitualmente *petabytes* o *exabytes*), a veces no estructurados o parcialmente estructurados, que procesados permiten extraer conocimiento sobre la práctica habitual (5). Los DVR, por otra parte, han sido definidos por la *International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*, como aquellos datos utilizados para la toma de decisiones no obtenidos a partir de ensayos clínicos aleatorizados, sino de la práctica clínica (6). Los DVR no necesariamente son macrodatos, ya que pueden proceder de ensayos clínicos pragmáticos, estudios observacionales, etc...).

Un adecuado análisis de los macrodatos debería ayudar a generar conclusiones generalizables, con alta validez externa. Pero al mismo tiempo, la

integración de datos personales de distinta procedencia (por ejemplo, historias clínicas, información genética, hábitos de vida, etc...), debería contribuir a la práctica de una medicina personalizada, encaminada a mejorar los resultados sanitarios de pacientes individuales, así como a facilitar la participación de los pacientes en la investigación y en su propio cuidado médico (5). Probablemente, una de las razones por las que el análisis de macrodatos en los sistemas sanitarios no está mostrando el mismo potencial que en otras áreas de conocimiento es precisamente su excesivo enfoque en la generalización, en vez de en la búsqueda de oportunidades para transformar el conocimiento generado en beneficios individuales (7).

¿POR QUÉ EL AUMENTO DEL INTERÉS SOBRE LOS DVR EN EL MUNDO SANITARIO?

Son varios los factores que han contribuido al enorme auge del estudio de los DVR en el mundo sanitario. Entre ellos destacan la creciente concienciación sobre las limitaciones de los resultados de los ensayos clínicos; la existencia de mayores exigencias regulatorias, con una demanda sistemática de la evaluación continua del balance beneficio-riesgo de las intervenciones; el aumento del gasto sanitario y el desarrollo de nuevos sistemas de gestión, que fomentan la medida de los resultados en salud como requisito indispensable para desarrollar un sistema de pago “basado en el valor”; el desarrollo de nuevas tecnologías, que ha ayudado a la implantación de historias clínicas electrónicas y de repositorios de información personalizada, que están facilitando la integración de investigación clínica y de práctica médica; y el desarrollo de nuevas capacidades analíticas, que permiten el manejo de grandes volúmenes de información en periodos de tiempo cada vez más cortos.

Pero el interés por los DVR no es tan reciente como cabría esperar. En 1999, la *International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*, anteriormente mencionada, publica un monográfico donde se pregunta

cómo deberían evaluarse los DVR para facilitar la toma de decisiones basada en los costes y resultados de la práctica clínica habitual, disminuyendo el riesgo de sesgo (8). En el editorial se reconoce que dicha información es complementaria a la que aportan los ensayos clínicos aleatorizados. En 2003, el gobierno norteamericano proporciona fondos a su agencia para la investigación y la calidad de los cuidados en salud (*Agency of Healthcare Research and Quality, AHRQ*) para promover la investigación en efectividad comparada en el sistema *Medicare*. Otras iniciativas en el mismo ámbito se suceden en esos años no sólo en Estados Unidos, sino también en Europa (NICE, IQWiG, 2006). En septiembre de 2008, coincidiendo con el décimo aniversario de *Google*, un editorial de *Nature* llama la atención sobre el cambio tecnológico en el que estamos inmersos, ligado a los macrodatos y al desarrollo de las herramientas informáticas que permiten el procesamiento de grandes cantidades de datos para generar conocimiento (9). El editorial plantea la necesidad de un gran acuerdo para obtener los recursos para aplicar esa capacidad tecnológica a la investigación, al tiempo que señala la necesidad de que los investigadores influyan en sus instituciones y vayan modificando sus prácticas para poder extraer todo el conocimiento de esa gran cantidad de datos, que ellos denominan “*inteligencia comunitaria*”. Desde entonces, han sido muchas las iniciativas que han promovido el uso de macrodatos para identificar resultados de salud en diferentes bases de datos clínicas o administrativas.

Coincidiendo con los avances tecnológicos que facilitan el manejo de los datos provenientes de la práctica clínica, la crisis económica ha acelerado la necesidad de conocer cuál es el impacto de la inversión sanitaria en resultados de salud. Aspectos como la evaluación de los costes de las enfermedades, de la efectividad comparada, de los resultados de las intervenciones a largo plazo, de la eficiencia de los sistemas sanitarios, pueden ser evaluados mediante estudios basados en DVR (10). El creciente interés por la evaluación de los aspectos mencionados ha generado el desarrollo de numerosas iniciativas tales como: la *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD, www.cprd.com) en Inglaterra y Gales; *Information and*

Communications System (PICS), Birmingham NHS Foundation Trust, en Inglaterra; HED (health e-data) en el Reino Unido; Medicines Monitoring Unit (MEMO) en Escocia; Patient-Centered Outcomes Research Network (PCORnet): promovido por el Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI), USA; ASCO- CancerLinQ, promovido por la Sociedad Americana de Oncología Clínica, USA; European Platform for Rare Disease Registries (EpiRARE), en Europa; European Patients Smart Open Services (EpSOS), en Europa.

En 2007 ISPOR promueve un grupo de trabajo para analizar el uso de los datos de la vida real en la toma de decisiones de cobertura y reembolso (6). Dicho grupo discutió la importancia de los DVR, sus limitaciones, el nivel de evidencia requerido, la necesidad de buenas prácticas en su registro y en su publicación, la necesidad de establecer un proceso explícito para su aplicación en las decisiones de cobertura y reembolso, la necesidad de considerar costes y beneficios, de considerar la modelización en función de los DVR y de continuar el diálogo con todos los agentes implicados en la toma de decisiones basadas en la información generada.

¿EN QUÉ SITUACIÓN SE ENCUENTRAN LOS DATOS DE VIDA REAL EN ESPAÑA?

En España, los estudios basados en DVR se han realizado principalmente a través de estudios observacionales. Dichos estudios cuentan con una amplia tradición, aunque no fueron objeto de regulación legal hasta 2002 (11,12). La evaluación de la calidad científica, ética y del valor social de los estudios anteriores a esa regulación, en un estudio basado en los estudios presentados en 2001 y realizada por miembros de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios puso de manifiesto los problemas de validez científica y ética que presentaban: sólo un 13% de ellos habían sido presentados a algún comité ético y sólo en un 44% se preveía algún medio de información a los pacientes; únicamente 11 estudios (el 10% de

los finalizados) fueron publicados y sólo 13 fueron presentados en forma de comunicaciones a congresos (13). En 2009 se modificó el marco legal necesario, actualmente en vigor, para realizar estos estudios observacionales con medicamentos de uso humano, estableciendo cómo debían ser clasificados y cuáles eran las necesidades de autorización, de registro y de seguimiento (14).

La necesidad de complementar los resultados de los ensayos clínicos con estudios “naturalistas” fue planteada en España a finales de los años noventa (15,16). Aunque en aquel momento, los conceptos “naturalista” y “observacional” se consideraban casi equivalentes, ya se apuntó el enorme potencial que podría tener la realización de grandes ensayos clínicos pragmáticos, integrando la aleatorización en la práctica clínica habitual (16). Los que entonces se denominaron “*estudios aleatorizados de bases de datos*” (17), recientemente han sido considerados como una de las principales revoluciones en investigación clínica, debido a la posibilidad de generar resultados con alta validez interna y externa (18).

El reciente desarrollo de registros de enfermedades y tratamientos abre nuevas oportunidades en el campo de la investigación. En 2010, el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad publicó la primera fase de un proyecto con el que pretendía recopilar y utilizar la información dispersa en diferentes registros y sistemas de información del ámbito profesional y científico de acuerdo a lo establecido en la Ley 16/2003 del 28 de Mayo de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, dentro de las funciones del Instituto de Información Sanitaria. Este primer informe publicado recogió los resultados del “Análisis y elaboración de los procedimientos de reconocimiento de registros, encuestas y sistemas de información de utilidad para el Sistema Nacional de Salud (SNS)” (19). Planteaba que era posible el inicio de un procedimiento de valoración de cara a su uso en el SNS. Los datos considerados para su valoración fueron: población y sus características; estado de salud; determinantes de salud; sistema sanitario (acciones de promoción y prevención, recursos sanitarios disponibles, oferta de

servicios y accesibilidad); utilización de la oferta por parte de la población; gasto sanitario generado; y calidad y resultados de la atención sanitaria.

Más recientemente, la evaluación de cómo los DVR podrían afectar a los resultados de salud y al consumo de recursos, permitió identificar las principales fortalezas de España en el desarrollo y aplicación de los DVR (20). Estas fortalezas están apoyadas en las múltiples experiencias que hasta el momento se han llevado a cabo en diferentes ámbitos: en investigación aplicada a la práctica clínica real, a enfermedades o intervenciones terapéuticas, en la promoción de la investigación, en la evaluación de la efectividad o seguridad de intervenciones terapéuticas, en la gestión de recursos, en la planificación sanitaria, y por supuesto, en la docencia.

OPORTUNIDADES QUE PLANTEAN EL USO DE LOS DVR

Los expertos señalan que es difícil llegar a imaginar todas las oportunidades que pueden derivarse del uso de DVR, de la conexión de múltiples bases de datos y del desarrollo de nuevas capacidades analíticas (21). Algunos de estos beneficios son los siguientes (22): la obtención de información acerca de las características de la utilización de una intervención sanitaria en la práctica clínica; la estimación de la efectividad y la seguridad una intervención sanitaria a largo plazo; la obtención de resultados clínicos en poblaciones heterogéneas, que reflejen la distribución de los pacientes observados en la práctica clínica (23); el estudio de nuevas variables relevantes para los pacientes, tales como la calidad de vida, la satisfacción con los tratamientos o la funcionalidad); la posibilidad de obtener datos utilizables para cálculo de los costes de los servicios de salud y en la evaluación económica y, finalmente, una mejor estimación de la efectividad de intervenciones sanitarias cuando no es posible la realización de ensayos clínicos.

Además de las oportunidades “metodológicas”, es preciso mencionar el bajo coste, la rapidez, la posibilidad de relacionar datos de distintas fuentes

(estilos de vida, salud, nuevas tecnologías usables, en inglés wearable technology, etc...). Otra gran oportunidad que presentan los DVR es la posibilidad de integrar la investigación clínica con la práctica médica, haciendo que cada acto médico sirva para generar nuevo conocimiento y que dicho conocimiento, no sólo sirva para generar resultados generalizables, sino para ayudar a los médicos a tratar mejor a sus pacientes individuales, mediante herramientas de ayuda a la toma de decisiones. Con frecuencia se cita el ejemplo de Amazon.com, cuya potencia analítica permite realizar recomendaciones individuales muy precisas basadas en las preferencias individuales de millones de clientes.

RETOS PARA EL DESARROLLO Y PARA EL USO DE LOS DVR

Aunque el potencial de los DVR es enorme, existen algunas barreras que es preciso solventar para lograr que las expectativas depositadas se conviertan en una realidad (24). Quizás las limitaciones más comúnmente mencionadas respecto a los DVR son las metodológicas, tales como los problemas de validez interna, con la posibilidad de presencia de sesgos, la baja calidad de los datos individuales, la falta de estandarización y la fragmentación de la información en diferentes fuentes, que puede dificultar enormemente la interrelación de los datos.

En segundo lugar están los problemas de privacidad, que se analizan con detalle en el correspondiente capítulo de este libro y que actualmente constituyen la principal barrera legal para el despegue definitivo del análisis de DVR. Resulta urgente desarrollar una normativa específica que permita respetar la privacidad de la información, al tiempo que no represente un obstáculo insalvable para poder extraer todo el potencial anteriormente mencionado.

Finalmente, existe un reto cultural (20,25). La práctica de la medicina y de la investigación se está viendo modificada por el rápido desarrollo de nuevas tecnologías que, muchas veces representan un cambio en los hábitos

del médico e influyen, sin ningún género de duda, en la relación médico-paciente. A menudo, las historias clínicas electrónicas suponen trabajo adicional para el médico, sin que éste llegue a ver claramente cuáles son las ventajas, pero sí los inconvenientes, para su práctica médica. Es previsible que el desarrollo tecnológico, la interconexión de las bases de datos y, sobre todo, el diseño de los registros (orientado a facilitar el trabajo médico y no a ser una mera copia electrónica de la historia en papel), vaya contribuyendo a eliminar estas barreras culturales, haciendo que los profesionales sanitarios tengan los incentivos adecuados para realizar el cambio.

CONCLUSIONES Y PROPUESTAS DE FUTURO PARA EL APROVECHAMIENTO DE LOS DVR

Los DVR pueden generar conocimiento complementario al que proporcionan los ensayos clínicos aleatorizados, permitiendo una más fácil generalización de la información, aunque con riesgos de sesgo que hay que conocer y valorar. En los siguientes capítulos se evaluarán en profundidad las bondades y limitaciones metodológicas, diferentes experiencias de uso de los DVR en la toma de decisiones, y los registros de enfermedades o de pacientes disponibles en España. Para finalizar, queremos señalar algunas propuestas concretas, que tendrían un impacto positivo en el desarrollo e implantación más rápidos de los DVR en España.

En primer lugar, hay que mejorar la calidad y el volumen de datos obtenidos de la práctica clínica real, y para ello, debe planificarse y priorizarse la mejora de las infraestructuras tecnológicas, la generalización del uso de la historia clínica electrónica y su interoperabilidad entre diferentes Comunidades Autónomas. Asimismo, debe fomentarse la calidad y la exhaustividad de los datos, no sólo con mejoras tecnológicas, sino incorporando sistemas de control de calidad y proporcionando incentivos, además del apoyo tecnológico y humano para facilitar el uso sistemático de historias electrónicas por parte de los profesionales sanitarios. También debe fomentarse la colaboración público-

privada, buscando objetivos sinérgicos que incrementen la efectividad y eficiencia del Sistema. Pero quizás el cambio más importante es el cultural, que haga que los decisores se conciencien sobre la importancia de los DVR en múltiples aspectos de la política y la asistencia sanitaria en España, tales como la planificación sanitaria, la provisión de servicios sanitarios, la autorización y el reembolso de nuevas tecnologías, la prevención, la investigación, la evaluación de tecnologías sanitarias, la docencia, la educación y la práctica clínica. Nada de lo anterior es factible si no establecemos cuáles son los resultados en salud relevantes para el paciente, que permitan promover el liderazgo clínico, fortalecer el rol del paciente, e incentivar la investigación clínica en efectividad comparada.

PALABRAS CLAVE

Datos de la vida real

Aquellos datos utilizados para la toma de decisiones no obtenidos partir de ensayos clínicos aleatorizados, sino de la práctica clínica. No tienen por qué ser macrodatos o *big data*, y pueden generarse a partir de registros, historias clínicas electrónicas, bases de datos, estudios observacionales, ensayos clínicos pragmáticos, etc...

Macrodatos o Megadatos o *big data*

Son grandes cantidades de datos (habitualmente petabytes o exabytes), a veces no estructurados o parcialmente observacionales, que procesados permiten extraer conocimiento sobre la práctica habitual.

Estudios naturalistas, u observacional

Estudios en los que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización.

La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos (Ley 29/2006, de 26 de julio).

Investigación en efectividad comparada (en inglés, *Comparative effectiveness research*)

En español, investigación en efectividad comparada (IEC), hace referencia a aquella investigación que busca la generación y síntesis de la evidencia que compara los beneficios y los eventos adversos de métodos alternativos para prevenir, diagnosticar, tratar y monitorizar una situación clínica, o para mejorar la atención sanitaria.

Tecnologías usables (en inglés, *Wearable technologies*)

Tecnología usable (también llamados aparatos portátiles) es un tipo de dispositivo tecnológico que puede ser usado por el consumidor y, a menudo incluye el seguimiento de la información relacionada con su salud y su actividad física.

Inteligencia comunitaria

El cambio tecnológico en el que estamos inmersos, junto con la gran cantidad de datos que recogemos en relación con nuestra salud, vida diaria, perfiles genéticos, ambientales, etc... permiten el procesamiento de grandes cantidades de datos para generar conocimiento, es lo que se ha llamado inteligencia comunitaria.

REFERENCIAS

1. Pierluigi Tricoci, Joseph M. Allen, Judith M. Kramer, et al. Scientific Evidence Underlying the ACC/AHA Clinical Practice Guidelines. *JAMA*. 2009; 301(8): 831-841.
2. Robert W Dubois. Is the real-world evidence or hypothesis: a tale of two retrospective studies. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2015; 4(3): 199-201.
3. Vivek H. Murthy, Harlan M. Krumholz, Cary P. Gross. Participation in Cancer Clinical Trials Race-, Sex-, and Age-Based Disparities. *JAMA*. 2004; 291(22): 2720-2726.
4. The Association of British Pharmaceutical Industry. The vision for real world data. Harnessing the opportunities in the UK. Demonstrating value with real world data. London: ABPI; White paper: 2011.
5. Murdoch T, Detsky A. The Inevitable Application of Big Data to Health Care. *JAMA* 2013; 309(13): 1351-1352.
6. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshal D, Mullins D, et al. Using real world data for coverage and payment decision: the ISPOR real world data task force report. *Value in Health* 2007; 10: 326-35.
7. Sacristan JA, Dilla T. No big data without small data: learning health care systems begin and end with the individual patient. *J Eval Clin Pract* 2015; Mar 31. doi: 10.1111/jep.12350.
8. Hay J. Health Care Costs and Outcomes: How Should We Evaluate Real World Data? *Value in Health* 1999; 2(6): 417-419.
9. Community cleverness required (Editorial). *Nature* 2008; 455 (7209): 1.
10. García López JL, Del Llano Señaris JE. ¿Es tiempo para la “Real World Data based Medicine”? *Gestión Clínica y Sanitaria* 2014; 1-2 (Septiembre): 6-9.
11. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. *BOE* de 20 de julio de 2002. p. 26876-82.
12. Circular 15/2002 de 10 de octubre. Procedimientos de comunicación en materia de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre

- la Industria Farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
13. Zafrilla BP, García del Pozo J, Ros AA, de Abajo FJ. Quality of observational post-authorization studies registered in Spain before their regulation. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 607-610.
 14. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE núm. 310, de 25 de diciembre de 2009, páginas 109761 a 109775.
 15. Sacristán JA. Investigación en las trincheras. Una reflexión sobre los estudios naturalistas con medicamentos. *Med Clin* 1999; 113: 613-5.
 16. Soto J, Sacristán JA, Galende I. Estudios naturalísticos para valorar la efectividad de los medicamentos tras su comercialización: ¿por qué, cuándo y cómo? *Aten Primaria* 1998; 22: 182-5.
 17. Sacristán JA, Soto J, Galende I, Hylan TR. Randomized database studies: a new method to assess drugs' effectiveness? *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 713-715.
 18. Lauer MS, D'Agostino RB. The randomized registry trial. The next disruptive technology in clinical research. *New Engl J Med*. 2013; 369: 1579-1581.
 19. Moya C, Alfaro M, Gogorcena MA, Cairo C, Campos E, Sánchez O. Registros, encuestas y sistemas de información de interés para el Sistema Nacional de Salud. Informe preliminar. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010.
 20. José L. García López, Juan E. del Llano Señarís, Jorge del Diego Salas, José M^a Recalde Manrique. Aportación de los "Real World Data (RWD)" a la mejora de la práctica clínica y del consumo de recursos de los pacientes. Ed. Gaspar Casal Foundation, 2014. Disponible en (último acceso Julio 2015): http://fgcasal.org/publicaciones/Libro_RWD.pdf
 21. Roski J, Bo-Linn GW, Andrews TA. Creating value in health care through big data: opportunities and policy implications. *Health Affairs* 2014; 33: 1115-22.

22. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization data-bases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 323-37.
23. Bates, D.W., Saria, S., Ohno-Machado, L., Shah, A., Escobar, G. Big data in health care: using analytics to identify and manage high-risk and high-cost patients. *Health Affairs* 2014; 33: 1123-31.
24. Schneeweiss S. Learning from Big Health Care Data. *New Eng J Med* 2014; 370: 2161-3.
25. Larso EB. Building trust in the power of “big data” research to serve the public good. *JAMA* 2013; 309: 2443-4.

2

LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES EN ESPAÑA: PERSPECTIVA HISTÓRICA Y SITUACIÓN ACTUAL

*César de la Fuente Honrubia, Francisco J. de Abajo Iglesias,
Diego Macías Saint-Gerons*

INTRODUCCIÓN

Los estudios en los que no hay intervención por parte del investigador en la asignación del factor de exposición de interés -estudios observacionales- han deparado históricamente resultados muy relevantes en el campo de la salud, completando el conocimiento disponible a partir de los estudios experimentales. Además, las expectativas que hay depositadas sobre este tipo de investigación a corto y medio plazo son cada vez mayores debido al aumento del registro de datos de salud y su disponibilidad para fines científicos.

No obstante, en el campo de la terapéutica farmacológica existen ejemplos que indican la existencia de relación entre los resultados positivos de los estudios clínicos y las fuentes de financiación conocido como sesgo promocional o de patrocinio (1,2). Asimismo, en ocasiones el diseño de los estudios observacionales con medicamentos ha estado sometido a intereses espurios y se han pervertido los resultados (3,4,5). Por esta y otras razones, este tipo de estudios observacionales han sido supervisados por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y las comunidades autónomas (CC.AA.), especialmente a partir de 2007 cuando comenzó formalmente su regulación legal.

Esta supervisión también ha generado dudas en cuanto a su eficiencia. No obstante, gracias a esta actividad hoy en día se dispone de información sobre los estudios realizados en nuestro país, lo que permitirá analizar el punto de partida, los cambios que se han producido y el lugar hacia donde se desea dirigir este tipo de investigación.

EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE ESTUDIOS REGISTRADOS POR LA AEMPS

El registro formal de los estudios observacionales con medicamentos (denominados en el ámbito normativo como Estudios Posautorización de tipo observacional –EPA-) se inició en España en el año 2000 a raíz de la publicación por parte de la AEMPS de la Circular 4/2000 (6). Aunque anteriormente se recomendaba su remisión a las autoridades competentes, fue a partir de la publicación de la citada Circular cuando la AEMPS comenzó el registro de estos estudios de forma rutinaria.

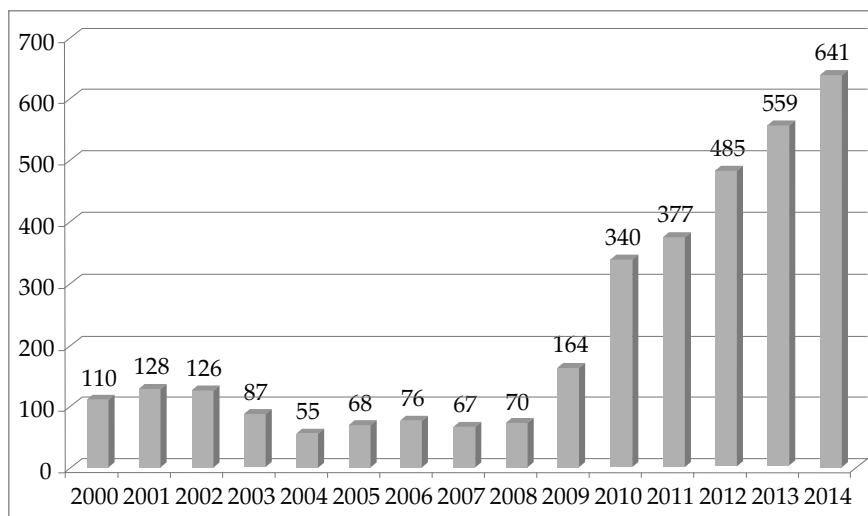
Desde este momento hasta diciembre de 2014 se han registrado en España un total de 3.353 EPA. Tal y como se puede observar en la **figura 1**, el registro de estos estudios no ha seguido un ritmo constante, influido en gran medida por los cambios normativos acontecidos en el período.

Así, se puede observar un descenso en el número anual de estudios (próximo al 50%) al pasar del año 2002 al 2003. Sin duda, este cambio de tendencia puede reflejar los cambios normativos introducidos por la Circular 15/2002 (7), por la que se imponía por primera vez la necesidad de contar con una autorización administrativa antes de iniciar un EPA (aplicable tan sólo a aquellos estudios que preveían un seguimiento prospectivo de los participantes).

Asimismo, se observa otro gran cambio de tendencia en los años 2008 y 2009, en este caso produciéndose un aumento importante del número de

estudios registrados. Dicho cambio pudo verse influido por la publicación de la Orden SAS/3470/2009, de 25 de diciembre (8). Así, el período en el que ha estado en vigor esta orden ministerial aglutina el 70% de los estudios registrados.

Figura 1. NÚMERO DE EPA REGISTRADOS POR LA AEMPS, POR AÑOS



REVISIÓN DE LA SERIE HISTÓRICA

En el momento actual concurren diversas circunstancias de especial trascendencia. Entre ellas, se encuentran la disponibilidad de grandes volúmenes de información cuya explotación podría aportar resultados relevantes en el campo de la salud (también conocido como *Big Data*) y la necesidad de una actualización y adaptación de la normativa que regula la investigación observacional. Para aportar más luz a la toma de decisiones que están por venir relacionadas con ambas circunstancias, se realizó una revisión de

la serie histórica de estudios observacionales con medicamentos registrados por la AEMPS. La información que se recoge en este capítulo sobre dicha serie debiera permitir esbozar una perspectiva única sobre la evolución de este tipo de investigación en nuestro país, así como aportar la información necesaria para llevar a cabo la interpretación de su situación actual y abordar los retos futuros.

Metodología:

En la revisión llevada a cabo se incluyeron todos los EPA registrados por la AEMPS en el período comprendido entre el 24 de abril de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2011. Se recogieron un total de 87 campos por estudio, incluyendo datos administrativos, metodológicos, aspectos éticos, de seguimiento así como la resolución de las autoridades competentes para los estudios que la requirieron.

Los resultados agrupados de las variables discretas se expresan como porcentaje y los de las variables continuas como la mediana y rango intercuartil (percentil 25 y percentil 75 –r.i.–) o media y desviación estándar (DE). Para la comparación de 2 porcentajes se empleó la prueba exacta de Fisher si el número de observaciones era inferior a 5. En caso contrario, se utilizó la prueba Chi cuadrado.

Para la comparación de dos medias se utilizó la prueba t de Student. Para contrastes no paramétricos entre dos variables continuas se empleó la prueba U de Mann-Whitney. Los modelos multivariantes se obtuvieron mediante regresión logística. La bondad del ajuste (calibración) se determinó mediante el test de Hosmer-Lemeshow y la capacidad de discriminación mediante el estadístico C (9).

La concordancia entre decisiones de autoridades competentes se realizó mediante el índice Kappa (10,11). La interpretación del índice se realizó siguiendo los estándares publicados (12).

Principales resultados:

En total se incluyeron en la revisión 1.688 EPA. Tal y como se ha comentado anteriormente, los cambios normativos acontecidos en un período pueden influir de forma importante sobre el número de estudios registrados, pero también sobre sus características. Así, en el período estudiado se publicaron cuatro normas de gran relevancia en este ámbito. La **tabla 1** recoge estas cuatro normas, los cuatro períodos que se establecen de acuerdo a su publicación así como el número de estudios registrados en cada uno de estos períodos.

**TABLA 1. NORMATIVA RELEVANTE PUBLICADA EN EL PERÍODO,
NÚMERO DE ESTUDIOS POR PERÍODO Y TASA DE REGISTRO**

Período	Normativa	Fecha de inicio del período	Nº estudios (%)	Tasa de registro (Nº de estudios registrados/ 100 días)
1	Circular 4/2000 (6)	24/04/2000	357 (21,40)	40,07
2	Circular 15/2002 (7)	03/10/2002	354 (21,22)	19,08
3	Real Decreto 1344/2007 (13)	02/11/2007	238 (14,27)	30,36
4	Orden SAS/ 3470/2009 (8)	26/12/2009	719 (43,11)	97,82
	Período completo	24/04/2000 hasta 31/12/2011	1.688 (100)	39,08

La **tabla 2** detalla los datos más relevantes obtenidos en la revisión.

**TABLA 2. NÚMERO DE ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN REGISTRADOS
Y SUS CARACTERÍSTICAS MÁS RELEVANTES POR PERÍODOS**

	Período 1 %	Período 2 %	Período 3 %	Período 4 %	Global %
Promovidos por industria	327 91,6	265 74,86	182 76,47	288 40,06	1.062 63,67
Internacionales	14 3,92	85 24,01	87 36,55	122 16,97	308 18,47
Médico como fuente de información	350 98,04	282 79,66	145 60,92	277 38,53	1.054 63,19
Estudios controlados	47 13,17	62 17,51	33 13,87	98 13,63	240 14,39
Seguimiento prospectivo*	344 98,01	250 78,37	110 54,73	296 50,51	1.000 68,63
Calculan tamaño muestral	230 64,43	237 66,95	165 69,33	351 48,82	983 58,93
Realizados en atención primaria	103 28,85	36 10,17	13 5,46	69 9,6	221 13,25
Multicéntrico	332 93	340 96,05	230 96,64	547 76,08	1.449 86,87
Duración de seguimiento mayor o igual a 12 meses**	83 24,85	129 42,57	85 54,49	159 44,79	456 39,72
Objetivo efectividad	302 84,59	257 73,22	149 62,34	412 57,30	1.120 67,15
Objetivo seguridad	265 74,23	215 61,25	119 49,79	272 37,83	871 52,22
Detallan la variable principal	335 93,84	298 84,18	189 79,41	629 87,48	1.451 86,99
Solicitan consentimiento informado	68 19,05	311 89,11	213 89,5	540 75,1	1.132 68,07
Prevén presentarlo a un CEIC	36 10,08	347 98,02	231 97,06	641 89,15	1.255 75,24
Describen procedimiento de confidencialidad	138 38,66	317 89,55	191 80,25	469 65,23	1.115 66,85

*Sobre el total de 1.457 estudios

**Sobre un total de estudios de 1.148 estudios

Según su diseño, el predominante fue el estudio longitudinal sin grupo control (1.150 estudios -68,94%-), seguido del estudio longitudinal que sí presentaba grupo comparador (223 estudios -13,37%-). El porcentaje de estudios que presentaba grupo comparador no ha variado ostensiblemente en los diferentes períodos normativos

Sin embargo, lo que sí varió de forma llamativa fue la dirección del seguimiento en los estudios longitudinales. Mientras que en el período 1 esta dirección era prospectiva en la amplia mayoría de los estudios (98,01%), en el período 4 suponían prácticamente el mismo porcentaje que los estudios con seguimiento retrospectivo (50,51% vs. 46,42% respectivamente). La mediana de la duración del seguimiento a los participantes en estudios longitudinales fue de 183 días (r.i. 90-365,25), siendo curiosamente mayor dicho seguimiento en estudios prospectivos que en los estudios retrospectivos (183 –r.i. 91,5-365,25- vs. 91,5 –r.i. 1-365,25-).

En el período completo de estudio, la industria farmacéutica promovió más de la mitad de los EPA. No obstante, el peso que ha tenido a lo largo del tiempo ha ido decreciendo y han adquirido mayor protagonismo los investigadores independientes (en el período 4 han promoviendo prácticamente el mismo número de estudios que la industria farmacéutica, 263 estudios vs. 288 estudios respectivamente). Este descenso en el ritmo investigador de la industria farmacéutica se debe principalmente a la caída pronunciada en la realización de estudios longitudinales de seguimiento prospectivo.

El grupo terapéutico (ATC) más investigado fue el de los Antineoplásicos e Inmunomoduladores (374 estudios -22,42%-), seguido de Sistema Nervioso (276 estudios -16,55%-) y Sangre y Órganos Hematopoyéticos (194 estudios -11,66%-).

En cuanto a su ámbito de realización, los estudios nacionales han predominado constituyendo el 81,53% del total de estudios registrados. No obstante, los estudios internacionales han ido ganando protagonismo en el

transcurso de los tres primeros períodos (3,92%, 24,01% y 36,25% para los períodos 1, 2 y 3 respectivamente) hasta llegar al período 4. En el mismo, se redujo a la mitad el porcentaje de estudios internacionales (16,97%) en comparación con el período previo. Este cambio refleja el incremento ostensible del número de estudios promovidos por investigadores independientes, realizados en España como único país en su práctica totalidad.

La fuente de información mayoritaria utilizada en los estudios fueron los propios médicos (63,19%), seguido de la Historia Clínica de los participantes (16,91%) y de la utilización de ambas (13,79%). Llama la atención la escasa utilización de bases de datos sanitarias informatizadas como fuente de información (2,04%), aunque también es cierto que 33 de los 34 estudios registrados realizados con éstas se han llevado a cabo en el último período.

Entre los objetivos de estudio, los predominantes fueron investigación de resultados en salud (efectividad de medicamentos, calidad de vida, etc...) y seguridad de medicamentos. Otro objetivo como la descripción de la utilización de los medicamentos ha ido adquiriendo protagonismo a lo largo de los diferentes períodos normativos, estando presente en el 37,55% de los estudios del período 4.

La mediana del número de sujetos previstos en los estudios fue de 409 (r.i. 150- 1.407). Estos valores eran superiores en el período 1 (951, r.i. 300-2050) en comparación con el resto de períodos (500; r.i. 200-1460, 500; r.i. 182-15000 y 285; r.i. 102-946 para los períodos 2, 3 y 4 respectivamente). Si nos ceñimos a los estudios para los que había información (300 estudios), se incluyeron en los mismos una media del 84% de los sujetos inicialmente previstos, siendo evaluables un alto porcentaje (96%).

El ámbito asistencial seleccionado para la realización de los estudios también ha sido diverso a lo largo del período de estudio. En el 66,19% de los estudios se seleccionó atención especializada (excluyendo pacientes ingresados),

mientras que la atención primaria ha ido perdiendo presencia a lo largo del período estudiado siendo el ámbito asistencial seleccionado para la realización de tan sólo un 9,6% de los estudios en el período 4 (13,25% en el período global).

En cuanto al número de centros involucrados, llama la atención el gran aumento que suponen los estudios unicéntricos (pasa del 2,8% en el período 1 al 21,97% en el período 4). Asimismo, la mediana del número de investigadores que intervienen en los estudios también desciende ostensiblemente (130; r.i. 34,5-390 en el período 1 y 15; r.i. 6-50 en el período 4).

Por su naturaleza, los estudios observacionales presentan menos problemas éticos que los estudios intervencionistas o ensayos clínicos. No obstante, también resulta muy relevante garantizar los derechos de los sujetos participantes ya que de lo contrario la realización de este tipo de investigación también sería cuestionable.

En este sentido, el período 1 presentó los peores resultados en cuanto a solicitud de consentimiento informado, descripción del procedimiento de confidencialidad a seguir con los datos de carácter personal y solicitud de evaluación a un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC). En un análisis adicional de este último apartado, se observa que en el período global las características de los estudios que más influyeron en que el promotor no planteara su evaluación por parte de un CEIC fueron el registro del estudio en el período 1 y la utilización de fuentes de información secundarias.

Otro aspecto que se ha evaluado en esta revisión es la concordancia entre las decisiones de las autoridades competentes en cuanto a la autorización o denegación de los EPA en nuestro país. En este sentido, desde la entrada en vigor de la Circular 15/2002 los estudios longitudinales de seguimiento prospectivo han de ser autorizados por las CC.AA en las que se pretenden desarrollar. Obviamente, estas decisiones pueden no coincidir para un mismo estudio que se realiza en diversos ámbitos territoriales.

Para aquellos estudios para los que había constancia de decisión de más de una comunidad autónoma se evaluó la concordancia entre sus decisiones (índice kappa), por pares de CC.AA. Los resultados obtenidos se muestran en la **tabla 3**. Se realizó un análisis de sensibilidad restringiendo los pares de CC.AA a aquellas que presentaran al menos treinta estudios en común. Los resultados obtenidos no difirieron de forma relevante.

TABLA 3. CONCORDANCIA EN LAS DECISIONES DE AUTORIZACIÓN EMITIDAS POR LAS CC.AA PARA EPA, POR PERÍODOS. SE MUESTRA EL NÚMERO DE PARES DE CC.AA Y EL PORCENTAJE DE DICHOS PARES POR CADA CATEGORÍA DE CONCORDANCIA

	Período 2 %	Período 3 %	Período 4 %	Global %
Muy débil	36 57,14	36 64,29 <i>*p=0,426</i>	38 51,35 <i>*p=0,140</i>	53 60,23
Débil	18 28,57	13 23,21 <i>*p=0,506</i>	21 28,38 <i>*p=0,507</i>	23 26,14
Moderada	5 7,94	7 12,50 <i>*p=0,409</i>	13 17,57 <i>*p=0,428</i>	7 7,95
Buena	1 1,59	0 0 nc	1 1,35 nc	1 1,14
Muy Buena	3 4,76	0 0 nc	1 1,35 nc	4 4,55
Total	63 100	56 100	74 100	88 100

*Valor *p* en comparación con el período previo; nc: valor *p* no calculable

También se calculó el índice kappa agregado para cada uno de los períodos. Para los períodos 2 y 3 la concordancia observada fue muy débil (índice kappa 0,16; IC95% 0,1-0,223 y 0,15; IC95% 0,05-0,25 respectivamente). La concordancia en el período 4 fue débil (índice kappa 0,25; IC95% 0,15-0,34). Teniendo en cuenta todo el período en el que se han producido decisiones de las CC.AA sobre la autorización o denegación de autorización se observa una concordancia muy débil entre dichas decisiones (índice kappa 0,20; IC95% 0,15-0,25).

Finalmente, se analizaron las denegaciones de las CC.AA, así como los factores que influyeron en las mismas. Tan sólo para cuatro CC.AA se disponía de suficiente número de estudios para realizar dicho análisis. La **tabla 4** muestra los resultados obtenidos.

TABLA 4. MODELOS PREDICTIVOS MULTIVARIANTES DE LA AUTORIZACIÓN DE LAS 4 CCAA CON MAYOR NÚMERO DE ESTUDIOS, SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PROTOCOLOS

	CC.AA.1 OR (IC95%)	CC.AA.2 OR (IC95%)	CC.AA.3 OR (IC95%)	CC.AA.4 OR (IC95%)
Promovido por industria	--	0,31 (0,12-0,79)	4,79 (1,71-9,79)	--
Período 2 (Referencia)* Período 3	0,81 (0,29-2,24)	1,75 (0,62-4,94)	1,57 (0,42-5,79)	1,60 (0,6-4,3)
Período 4	2,41 (0,97-6,02)	3,51 (1,49-8,24)	0,42 (0,18-0,99)	2,63 (1,25-5,56)
Nº pacientes	1 (0,99-1,01)	--	(0,99-1,01)	--
Grupo control	--	0,28 (0,12-0,61)	--	1,97 (0,94-4,10)
Calcula tamaño muestral	2,03 (0,91-4,50)	--	--	--
Atención Primaria	0,29 (0,09-0,90)	--	--	--
Multicéntrico	19,90 (1,70-233)	--	--	--
Detalla procedimiento Notificación SRAM	--	--	0,24 (0,07-0,81)	0,25 (0,09-0,73)
Indica Procedimiento de Confidencialidad	0,27	-- (0,06-1,16)	--	--

OR: Odds Ratio; OR>1 indica asociación con la autorización del estudio. OR<1 indica asociación con la denegación del estudio; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; SRAM: Sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

*El período 1 no se tiene en cuenta al no existir evaluación de los EPA por las CCAA.

Modelo 1(CCAA1): N= 179 estudios; p (Hosmer-Lemeshow)= 0,3656; Estadístico C=0,6594

Modelo 2 (CCAA2): N= 191 estudios; p (Hosmer-Lemeshow)= 0,8680; Estadístico C=0,7582

Modelo 3 (CCAA3): N= 136 estudios; p (Hosmer-Lemeshow)= 0,6606; Estadístico C=0,7073

Modelo 4 (CCAA4): N= 93 estudios; p (Hosmer-Lemeshow)= 0,5571; Estadístico C=0,6692

Principales conclusiones de la revisión histórica:

En términos globales, se puede afirmar que la calidad de los estudios observacionales a lo largo del período revisado ha mejorado. Entre los hechos que lo respaldan se encuentran la utilización de diseños más variados, mayor tiempo de seguimiento por paciente (tan importante para resolver dudas sobre seguridad), mayor número de estudios internacionales, mayor presencia de investigación realizada por promotores independientes o mayor variedad en las fuentes de información.

Otro aspecto crucial acontecido en el período es la mejora de los aspectos éticos de los protocolos (solicitud de consentimiento informado, información sobre el procedimiento de confidencialidad de datos de carácter personal o remisión a un CEIC para su evaluación). Sin duda, esta debe ser una base sólida sobre la que fijar el crecimiento futuro de la investigación observacional.

En otra revisión realizada por von Jeinsen y colaboradores (14), se incluyeron 131 EPA registrados en Alemania en el período comprendido entre septiembre de 2009 y agosto de 2010. Los resultados obtenidos en la revisión alemana se muestran muy similares a los obtenidos en la presente revisión, especialmente en lo referente a número de sujetos a incluir, medicamentos investigados, porcentaje de estudios multicéntricos, cálculo del tamaño muestral, objetivos y duración de seguimiento. No obstante, la serie española presenta mejores resultados en lo relativo a aspectos éticos o en el porcentaje de estudios internacionales.

Otro aspecto importante observado en la revisión es la falta de concordancia entre las decisiones de las autoridades competentes y la falta de homogeneidad en los criterios de evaluación seguidos. Sin duda, estos resultados podrían restar credibilidad al sistema de evaluación de los EPA y generar dudas acerca de su propia necesidad. No obstante, los trabajos llevados a cabo por el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización (iniciados

en el año 2008) mejoraron los resultados de concordancia, siendo deseable que dicho esfuerzo de armonización se afiance y prolongue en el tiempo.

La revisión realizada cuenta no obstante con diversas limitaciones. Entre ellas, se encuentran la existencia de estudios realizados en nuestro país pero no registrados por la AEMPS, la falta de información sobre la realización real de los estudios registrados y sus resultados, el hecho de que el protocolo de estudio pudiera no reflejar fielmente la actuación de promotores e investigadores, así como el reducido número de CC.AA para el que se han podido evaluar los factores que condicionan sus decisiones.

A pesar de ello entendemos que la revisión llevada a cabo, basada en la mayor serie histórica de estudios observacionales publicada hasta el momento en el ámbito europeo, aporta información relevante y útil para la futura toma de decisiones.

SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVA DE FUTURO

En base a los resultados obtenidos en la revisión de la serie histórica, se podría afirmar que la situación actual de la investigación observacional en nuestro país no es mala. Existe gran actividad investigadora, que ha ido evolucionando y que nos permite asegurar que hoy en día se realizan mejores estudios que hace 15 años. No obstante, aún hay un importante margen de mejora. El bajo porcentaje de estudios analíticos que se lleva a cabo es, sin duda, uno de los puntos críticos en los que este tipo de investigación debe cambiar caminando desde la investigación actual centrada en su mayoría en generar hipótesis hacia una investigación con mayor capacidad para probar hipótesis y despejar las dudas que se puedan plantear en el campo de la salud.

Otro aspecto que podría mejorar es el elevado porcentaje de estudios unicéntricos realizados, en especial por investigadores independientes. Una estrategia que sin duda podría mitigar esta falta de diversidad en cuanto a

centros participantes sería fomentar nuevas redes de investigación en nuestro país y potenciar las ya existentes.

La escasa utilización de bases de datos sanitarias informatizadas como fuente de información observada en la revisión también llama poderosamente la atención. Seguramente si el período revisado se extendiera hasta la actualidad, este dato sería muy diferente. Pero también es cierto que en nuestro país se debe fomentar su utilización por parte de los diversos agentes investigadores, dado su gran potencial. Por ello, resulta necesario apoyar desde un punto de vista político y económico las iniciativas que en este sentido han arrancado en nuestro país en la última década, así como la creación de otras en las que la experiencia acumulada y las posibilidades tecnológicas seguramente nos permitirán ser aún más ambiciosos en cuanto a sus posibilidades de explotación.

Parece también obligada la existencia de un sistema administrativo que facilite la puesta en marcha de los estudios observacionales en nuestro país. Este escenario ya fue esbozado en el Real Decreto 577/2014 (15), abriendo la posibilidad de la tramitación electrónica completa a través del denominado punto único de acceso. Queda por tanto pendiente su desarrollo y puesta en marcha por parte de la AEMPS y las CC.AA que debiera ocurrir en un futuro próximo.

Además, sería deseable alcanzar mayor concordancia entre los criterios de evaluación y las decisiones de las autoridades competentes, así como el reconocimiento real del dictamen de los CEIC por parte de otros CEIC y órganos gestores. Lo primero ya fue planteado en el Real Decreto 577/2014 (15) mediante un sistema de reconocimiento mutuo de las decisiones entre las autoridades competentes. Respecto a lo segundo, ya recogido en la normativa, sería necesaria la habilitación de un sistema que obligue a dicho reconocimiento. Quizás la solución se encuentre en la fusión de ambos procedimientos, tal y como se ha establecido para los ensayos clínicos en el Reglamento 536/2014 (16).

Por último, es previsible que, junto con el incremento del “*Big data*”, cuya naturaleza es observacional (17), se lleven a cabo más estudios observacionales y se extienda la utilización de los métodos epidemiológicos para el análisis de los datos de la vida real (18). De modo que, en la futura adaptación de la normativa, resultará importante la evaluación crítica de los resultados obtenidos hasta ahora.

PALABRAS CLAVE

Estudio clínico

Toda investigación relativa a personas destinada a:

- a) Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos;
- b) Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos, o
- c) Estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.

Ensayo clínico

Un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

- a) Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado;
- b) La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico, o
- c) Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.

Estudio observacional

Un estudio clínico distinto de un ensayo clínico.

Estudio posautorización (EPA)

Cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional.

REFERENCIAS

1. Ridker PM, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA*. 2006; 295(19): 2270-4.
2. Catalá-López F, Sanfélix-Gimeno G, Ridao M, Peiró S. When Are Statins Cost-Effective in Cardiovascular Prevention? A Systematic Review of Sponsorship Bias and Conclusions in Economic Evaluations of Statins. *PLoS One*. 2013; 8(7): e69462.
3. Gale EA. Post-marketing studies of new insulins: sales or science? *BMJ*. 2012; 344: e3974.
4. Yudkin JS. Post-marketing observational trials and catastrophic health expenditure. *BMJ*. 2012; 344: e3987.
5. Goodle F. More marketing than science. *BMJ*. 2012; 344: e4269.
6. Circular 4/2000 de 24 de abril. Procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la industria farmacéutica y la Agencia Española del Medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2000 [último acceso 14 septiembre 2015]; Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

- informa/circulares/medicamentosUsoHumano/seguridad/2000/docs/circular_04-2000_farmacovigilancia.zip
7. Circular 15/2002 de 10 de octubre. Procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la industria farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2002 [último acceso 14 septiembre 2015]; Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/docs/circular_15-2002_farmacovigilancia.zip
 8. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE num 310, de 25 de diciembre de 2009. p. 109761-75.
 9. Nuñez E, Steyerberg EW, Nunez J. [Regression modeling strategies]. *Rev Esp Cardiol.* 2011 Jun; 64(6): 501-7.
 10. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and psychological measurement.* 1960; 20: 10.
 11. Fleiss J. Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychological Bulletin.* 1971; 76(5): 5.
 12. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977 Mar; 33(1): 159-74.
 13. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano. BOE num. 262, de 1 de noviembre de 2007. p. 44631-40.
 14. von Jeinsen BK, Sudhop T. A 1-year cross-sectional analysis of non-interventional post-marketing study protocols submitted to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM). *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Jul; 69(7): 1453-66.
 15. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE num. 179, de 27 de julio de 2013 de 2013. p. 55066-92.
 16. Reglamento (UE) 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso

- humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. DOCE num. 158, de 27 de mayo de 2014. p. 1-76.
17. Khoury MJ, Ioannidis JP. Medicine. Big data meets public health. *Science*. 2014; 346(6213): 1054-5.
 18. Hamburg M. The growing role of epidemiology in drug safety regulation. *Epidemiology*. 2011; 22: 622–624.

3

GENERACIÓN DE DATOS DE LA VIDA REAL: TIPOS DE DISEÑOS, ANÁLISIS Y MINIMIZACIÓN DE SESGOS

Elisa Martín Merino, Daniel Prieto-Alhambra

INTRODUCCIÓN

En este capítulo nos centraremos en la implicación del uso de datos registrados durante la atención sanitaria en condiciones reales de práctica clínica, sobre todo en Atención Primaria (AP), para estudios observacionales epidemiológicos relacionados con la utilización y los efectos de fármacos o vacunas. También se hará mención a la implicación de esta información en el estudio epidemiológico de otros factores clínicos.

Este tipo de información en registros electrónicos de AP se recoge con propósitos distintos a la investigación y, en general, contiene datos sobre las consultas de millones de pacientes anónimos (entre 4-6 millones en las bases de datos españolas BIFAP (1) o SIDIAP (2)) generalmente durante años, de acuerdo a la constancia del paciente con su médico.

Estas bases de datos se usan con frecuencia en estudios epidemiológicos de prescripción de fármacos (y su adherencia), así como en el estudio de su potencial asociación con efectos (beneficiosos o indeseados). Los fármacos constituyen factores de exposición de gran interés porque son utilizados (y necesarios) por un gran número de personas y por su importante y, a veces inesperado, efecto en el organismo. La evaluación

de la utilización de fármacos, vacunas y productos sanitarios en condiciones reales, y de sus efectos, corresponde a la Farmacoepidemiología, que es una materia relativamente nueva (apareciendo grupos específicos de investigación en los años 80) (3) y parte fundamental de la Farmacovigilancia (4).

Por un lado, desde el punto de vista poblacional y con intereses de investigación, es complejo conocer el uso real que hacen los pacientes de los medicamentos y vacunas (si se lo toman o no, con qué posología, y durante cuánto tiempo). Una aproximación a esa utilización del medicamento por parte del paciente es usar la prescripción médica o la dispensación en las farmacias. En general, los organismos financiadores tienen datos de consumo de forma ecológica y no siempre a nivel de paciente, por lo que no nos sirven para evaluar con detalle ciertos aspectos epidemiológicos donde la unidad de investigación es el individuo.

Por otro lado, puede ser difícil identificar efectos adversos que pueden no ser evidentes para los profesionales asistenciales, por su baja frecuencia, su asociación con la duración prolongada del tratamiento, su efecto retardado, o por su uso en asociación con múltiples fármacos (polimedicación). Por tanto, este tipo de reacciones no se encontrarán notificadas al sistema de Farmacovigilancia. Con esto, a priori aunar ambas herramientas, epidemiología y registros de consultas, parece de mucho interés.

El desarrollo de la informática y su aplicación a los sistemas sanitarios, ha puesto a disposición de los investigadores la información asistencial, tan valiosa además por su cantidad de datos, potencial calidad/fiabilidad, sencillez y coste, entre otras cosas, una oportunidad de investigación sin precedentes.

Por otro lado, los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ideales para el estudio de los efectos beneficiosos de un medicamento, raramente ofrecen

evidencias sobre tratamientos prolongados, efectos adversos poco frecuentes, y para sub-poblaciones no elegibles o poco representadas en ensayos, para lo que seguiremos necesitando otra/s fuente/s de evidencia (5,6). Al mismo tiempo, los resultados de ensayos clínicos pragmáticos o ‘point of care’ recientes son desalentadores (7).

Tras algunos años de desarrollo de métodos para investigación utilizando fuentes secundarias de datos, en los últimos años se han llevado a cabo estudios observacionales con el propósito de comprobar la metodología habitual en farmacoepidemiología aplicada a distintas fuentes de datos electrónicas localizadas en diversas partes del mundo (8,9). A pesar de estos esfuerzos, la variabilidad y discrepancia de resultados en algunos estudios observacionales ha dado lugar a cierta desconfianza de estos métodos tan generalizados (10). Sin embargo, es innegable que, incluso en materia legislativa europea, los tiempos en los que la Farmacovigilancia se apoyaba exclusivamente en ensayos clínicos pre-autorización y notificación espontánea ya son pasado, dando paso a una era con mayor evidencia basada en el uso de datos observacionales en estudios post-comercialización (11).

En la actualidad, como complemento a los ECA y a la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos, necesitamos estudios que respondan a cuestiones que estos no pueden responder, incluyendo tanto la identificación de efectos secundarios como la comparación de efectos beneficiosos de distintas alternativas terapéuticas en la vida real (comparative effectiveness research). Los estudios observacionales basados en la historia clínica informatizada ofrecen, sin duda, una oportunidad que las entidades académicas y reguladoras deben aprovechar.

Sin embargo, como con toda herramienta potente, tanto el avance de la propia metodología como el cuidado del correcto uso que se hace de ella y su interpretación, deben ser una prioridad para minimizar errores los resultados que se obtienen de este tipo de estudios.

Estudios observacionales con bases de datos electrónicas de AP

Ventajas

Siempre que la fuente de información sea válida para nuestro propósito, y los métodos apropiados para responder nuestra pregunta, el uso de datos reales registrados en bases de datos electrónicas de AP para estudios de investigación ofrece las siguientes ventajas:

1. **DISPONIBILIDAD:** estas bases de datos ofrecen la posibilidad de evaluar distintas unidades de estudio:
 - el paciente (ej. número y tasa de pacientes prescritos con bifosfonatos en 2011);
 - la receta (ej. número de recetas de bifosfonatos prescritas en mayores de 50 años en 2011);
 - el diagnóstico o evento (ej. número de episodios de fractura osteoporótica entre los pacientes usuarios de bifosfonatos en el año 2011);
 - la población (ej. media de las visitas por fractura osteoporótica en el año 2011).
2. **VALOR:** las bases de datos electrónicas de AP ofrecen acceso a múltiples variables clínicas recogidos durante la consulta médica habitual, desde las medidas tomadas en consulta (por ej., presión arterial) hasta las prescripciones y los diagnósticos realizados durante la visita. La recogida de estos datos durante la consulta minimiza cambios de comportamiento por parte del médico y/o paciente por el mero hecho de ser observado (el denominado ‘efecto Hawthorne’), dando lugar a datos de gran utilidad en el estudio de la utilización de medicamentos.
3. **LONGITUDINALIDAD:** la AP se caracteriza por una relación médico-paciente longitudinal, en la que una vez registrado en un Centro de Salud, el paciente acude a este mismo centro cada vez que requiere

atención sanitaria. Esto ofrece al investigador datos sobre periodos de observación largos, que son de gran valor para el estudio de efectos de medicamentos/vacunas (u otras exposiciones, como por ejemplo el efecto del sobrepeso o la obesidad) a largo plazo.

4. **VERSATILIDAD:** esta información permite una amplia disponibilidad de diseños (descriptivos y de asociación, longitudinales y transversales) para la estimación de parámetros epidemiológicos (medidas de frecuencia absolutas (incidencias acumuladas, tasas de incidencia, prevalencia, etc.) (12) y de asociación (razón de tasas de incidencia, hazard ratio, riesgo relativo, odds ratio, etc.)) (13). El registro, en muchas ocasiones, de mediciones en diversas visitas, da lugar a medidas repetidas en el tiempo, que permiten el ajuste por factores cambiantes en el tiempo (tratamientos intermitentes, presión arterial, etc.) además de fijos (sexo).
5. **REPRESENTATIVIDAD:** los datos basados en la historia clínica informatizada permiten llevar a cabo estudios que responden a preguntas no resueltas en los ECA:
 - por la variedad de los pacientes registrados, permite evaluar usuarios no representados en ECA como ancianos, embarazadas, niños, pacientes con ciertas enfermedades, polimedicados, etc. (validez externa);
 - por el alto número de pacientes registrados, y potencialmente largos periodos de seguimiento, permite detectar efectos poco frecuentes y/o de aparición retardada tras el cese del tratamiento y/o el efecto de tratamientos largos del medicamento;
 - estudiar los efectos del tratamiento en condiciones normales de uso, es decir, en concomitancia con otros tratamientos y/o alimentos, entre otros.
6. **VERTICALIDAD:** con frecuencia es posible enlazar las historias anonimizadas de madres e hijos, con lo que permiten llevar a cabo estudios para evaluar asociaciones verticales madre-niño (14).

7. EFICIENCIA: son eficientes a la hora de dar respuesta rápida a preguntas relevantes y potencialmente ‘urgentes’ como por ej. evaluar el posible efecto secundario que surge de forma espontánea tras la comercialización de un medicamento o vacuna
8. COSTE: a priori, debido a que no requieren recogida primaria de datos, tienen menos coste que los estudios observacionales y que los ensayos clínicos.

Gracias a estas características la utilización de estas fuentes de datos en investigación, así como de los métodos epidemiológicos y estadísticos utilizados, se ha extendido en los últimos años. Esto permite un flujo continuo de identificación de errores y mejora de los métodos y su conocimiento, como el gran avance en la metodología de ajuste por confusión y manejo de información faltante. La epidemiología y, en concreto, la farmacoepidemiología, es una materia en progreso y desarrollo.

POSIBLES SESGOS Y SU MINIMIZACIÓN

Para aprovechar las ventajas y minimizar la confusión y sesgos en los estudios observacionales con bases de datos electrónicas, hay aspectos primordiales que deben cuidarse, como es la elección de una fuente de información y de unos métodos apropiados para objetivo del estudio. Para ello, el equipo investigador debe conocer las opciones disponibles en ambos aspectos al detalle. Esto permitirá la redacción de un protocolo adaptado a las definiciones operativas de la fuente de datos elegida, siendo este un primer paso para las buenas prácticas en investigación (15).

Selección de la fuente de datos

Una lista de cuestiones relevantes para seleccionar una fuente de información para investigación en farmacoepidemiología puede consultarse en un artículo reciente (16).

Ante todo, el equipo investigador deberá familiarizarse con las fuentes de datos accesibles y conocer qué población cubren (su tamaño y localización geográfica), el origen de los datos (AP, hospital, mutua de seguros, etc.), cómo se registran, con qué finalidad, el período de captura de datos y qué continuidad en el tiempo tienen los mismos, en general y por paciente.

Lógicamente, la fuente de información seleccionada debe contener los factores de interés (exposición y evento) y potenciales confusores, registrados de forma rigurosa, es decir, de forma suficiente y válida para asegurar un estudio potente con validez interna. Esto implica que los diccionarios de códigos diagnósticos y especialidades farmacéuticas de la base de datos tengan una granularidad apta para el objetivo de estudio, así como el registro de sus fechas.

La depuración de los datos secundarios para utilizarlos en investigación requiere una meticulosa evaluación de la información registrada (forma y contenido), del modo de extracción por parte del organismo que los maneje (17) y de la validación interna de los datos, que puede requerir la participación de los sanitarios encargados del registro (18) o incluso de los pacientes. El investigador debe poder acceder a parámetros de evidencia sobre la calidad de la fuente de datos, ya sean publicados por los propios gestores de la fuente o por investigadores externos. Existen múltiples ejemplos de estudios de validación de eventos o enfermedades individuales en distintas bases de datos, como por ejemplo la validación de los diagnósticos de infarto en CPRD (19) o BIFAP20 o de cáncer (21) en SIDIAP; e incluso hay ejemplos de revisiones sistemáticas de la literatura sobre estudios de validación en bases de datos de largo recorrido (22). Cualquier base de datos de nuevo ‘lanzamiento’ requiere una fase de estudio de validación de variables antes de su uso ‘seguro’ para la investigación.

Por último, en lo que hace a las variables de ‘mediciones’ o ‘estilos de vida’ (por ej. presión arterial, tabaquismo, o índice de masa corporal), los investigadores deben conocer las causas potenciales de la falta de datos (missing

data) ya sea por causa sistemática o no, así como otros aspectos relacionados con la cantidad y calidad de los registros (ej. si depende del hábito del médico que registra).

Selección del método

En cuanto al método, el principal reto en farmacoepidemiología es conseguir individuos comparables mimetizando así los efectos de la aleatorización en los ECA y minimizando sesgos. En algunas ocasiones es casi imposible encontrar pacientes comparables y esto es reconocible en la propia pregunta científica, por ejemplo cuando los pacientes tratados son aquellos con peor pronóstico del evento de interés y los queremos comparar con pacientes no tratados; al mismo tiempo, ese pronóstico está asociado con mayor riesgo del evento en estudio (ej. comparación de la mortalidad asociada al uso de un medicamento usado exclusivamente en tratamiento paliativo del cáncer con otro usado en fases iniciales de la enfermedad; comparación de pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos con aquellos no tratados que van a estar en fase más temprana y controlada de la enfermedad. La confusión por indicación o pronóstico es muy frecuente en farmacoepidemiología (23) y difícil de evitar y/o corregir. En el caso de los estudios de efectos de vacunas que forman parte del calendario oficial de vacunas, la dificultad de encontrar un grupo comparador radica en la escasez de individuos no vacunados, con los que idealmente se querría comparar.

Las siguientes técnicas sobre el diseño y el análisis de los datos en estudios de asociación van encaminadas a lograr que los individuos que comparemos sean similares desde el punto de vista de riesgo basal, así como evitar y corregir otros sesgos o fuentes de confusión.

1. Diseño

El investigador debe diseñar el estudio de forma meticulosa conforme a la pregunta de investigación y las características de la fuente de datos, de tal

forma que se permita controlar la confusión y evitar sesgos en la medida de lo posible.

De forma simple, para inferir una asociación debemos tener pacientes con y sin el evento de estudio (casos y no casos o controles), y tanto expuestos como no expuestos al factor de riesgo de interés. Además, el estimador final deberá estar libre de confusores en la medida de lo posible (ver sección Análisis). Varios diseños epidemiológicos permiten estas comparaciones, los más frecuentes son los estudios de cohortes y los de casos y controles. En términos generales, los primeros incluyen a sujetos en base a su exposición (o no) a cierto factor (ej. un medicamento o una variable como obesidad), mientras que los segundos identifican primero a los sujetos que sufren la enfermedad (en el mismo ejemplo, un efecto secundario potencial del fármaco, o una complicación de la obesidad) [ver **Figura 1**]. Dada su naturaleza, las cohortes nos permiten calcular medidas de frecuencia o absolutas (por ej. tasa de incidencia) de una o varias enfermedades y su asociación con el factor de exposición que define la cohorte (por ej. razón de tasas de incidencias en expuestos al fármaco A frente a expuestos al fármaco B), mientras que los estudios de caso-control sólo permiten el estudio de estimaciones relativas de riesgo (odds) entre casos (sujeto con la enfermedad de estudio) y controles, aunque permiten la evaluación de múltiples exposiciones. En términos generales, los estudios de cohortes son de gran utilidad en el estudio de exposiciones poco frecuentes, mientras que los caso-control resultan de máxima eficiencia en estudios de eventos raros.

El uso de fuentes de datos electrónicas, como las de AP, permite llevar a cabo cualquiera de estos diseños y reducir algunas de las principales dificultades de llevar a cabo estudios de cohortes, como son el coste económico y de recursos que supondría seguir a cohortes de muchos individuos hasta el fin del seguimiento mínimo programado, que suele ser de años. Del mismo modo, se podrán disminuir las dificultades de muestrear individuos y seleccionar controles representativos de la población de origen en los estudios de casos y controles, esto es, la escasez de controles disponibles o el

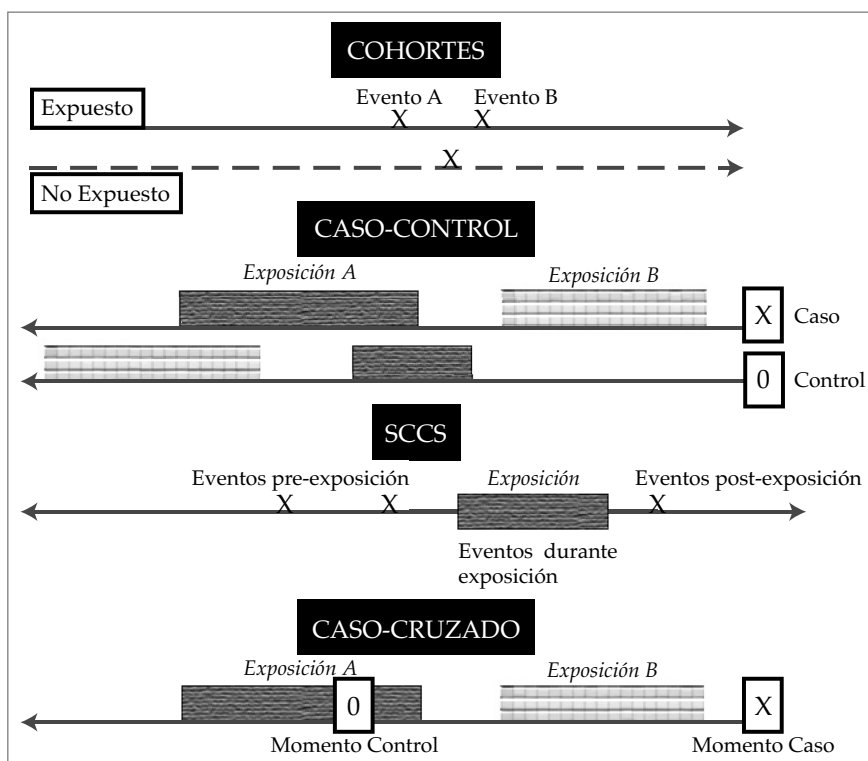
incremento del precio con cada nuevo control que participa. Las fuentes electrónicas, además, evitan el sesgo de memoria descrito para casos y controles de campo y reducen otros sesgos de información relacionados con la probabilidad de que la información esté recogida de forma distinta en unos y otros.

Otros aspectos metodológicos a tener en cuenta en la fase de diseño son:

- En estudios donde el uso de un medicamento o grupo de medicamentos es la exposición principal, la mejor opción suele ser diseñar un estudio de nuevos usuarios o iniciadores. Utilizar pacientes que usan el medicamento por primera vez (o naïve) o que inician el tratamiento tras un periodo sin uso donde se presume que el riesgo ha desaparecido (periodo de lavado), permite evitar numerosos sesgos y dificultades (24). Este aspecto puede aplicarse tanto en estudios de cohorte como de casos y controles (25).
- Si preveemos que nuestros resultados pueden verse afectados por potenciales confusores cambiantes en el tiempo (que afectan a los cambios de tratamiento así como al evento de estudio) nuestro diseño deberá permitir la captura de estos factores confusores al comienzo del estudio/tratamiento y durante el seguimiento (24).
- Cuando el factor genético u otros aspectos intra-personales y fijos en el tiempo son relevantes para responder a la pregunta científica, los diseños de sólo casos (26) nos permiten controlar por ello, respondiendo a la pregunta ¿por qué me ocurre ahora? en lugar de ¿por qué yo? (27). En estos estudios se trabaja únicamente con individuos que tuvieron el episodio de interés y se compara la exposición en el momento caso con la exposición en el momento(s) control (en el diseño de casos cruzados o case-crossover (como se encuentra con más frecuencia en la literatura), utilizando todos los casos identificados y controles muestreados), o visto desde el punto de vista prospectivo, se compara la incidencia en los momentos expuestos frente a la incidencia en los momentos no expuestos (en el diseño de serie de

casos auto-controlados o self-controlled case series [SCCS], utilizando toda la cohorte de expuestos) [ver **Figura 1**]. Estos estudios requieren entre otras cosas, que la exposición sea intermitente, que el evento sea único o muy raro e inmediato tras la exposición, y que el evento no afecte a la misma (28,29), y son más eficientes bajo estas condiciones.

FIGURA 1. REPRESENTACIÓN DE DISEÑOS DE COHORTES, CASO-CONTROL, SCCS Y CASO-CRUZADO



2. Análisis

En un segundo paso (queremos hacer hincapié en la importancia del diseño como un primer nivel crucial para la minimización de sesgos), el equipo investigador debe planear el análisis para minimizar y/o controlar la confusión (equiparar confusores potenciales, entre ellos, los que indican diferencias en el pronóstico entre los grupos comparados para controlar la confusión por indicación). Es recomendable considerar los siguientes análisis:

Para confusores conocidos medidos, es decir, factores que están recogidos en la fuente de datos y accesibles al investigador, se puede proceder a lo siguiente:

- ✓ Ajuste tradicional por variables confusoras.
- ✓ Estratificación por variables confusoras que además puedan modificar el efecto estudiado, por ejemplo el tiempo de tratamiento previo al comienzo del estudio (24).
- ✓ Análisis de Propensity Score: definido como ‘la probabilidad de que un paciente reciba un cierto tratamiento en base a sus características’, el “propensity score” se utiliza para ajustar, estratificar o emparejar usuarios de medicamentos, vacunas o implantes con no usuarios con características similares. Generalmente se utilizan modelos de regresión logística para calcular la probabilidad de recibir una receta del medicamento, la administración de una vacuna o implante en la base de datos de estudio, y se utiliza la ecuación resultante para buscar poblaciones comparables. Esta comparabilidad se refiere exclusivamente a factores medidos y recogidos en la base de datos.
- ✓ Ajuste por adherencia mediante ponderación del inverso de la probabilidad de ser tratado o IPW (inverse probability weighting) (24). Este ajuste resulta útil para ajustar por adherencia al tratamiento, una variable cambiante con el tiempo de evaluación.

Es esencial reconocer que ninguna de las técnicas de análisis mencionadas arriba nos sirven para controlar por confusores desconocidos o no medidos.

En el caso que intuyamos o conozcamos la existencia de factores no medidos relevantes para la elección del tratamiento y el pronóstico (por ej., la densidad mineral ósea, raramente recogida en historia clínica de AP, en un estudio comparativo de efectividad de diversos fármacos anti-osteoporosis), deberán usarse otras metodologías, como el análisis mediante variables instrumentales (30,31), los diseños de serie de casos auto-controlados (self-controlled cases series) o casos cruzados (case crossover) o, alternatively, el uso de análisis de sensibilidad que nos ayuden a entender el impacto potencial del supuesto factor confusor no medido (32).

Cuando las variables relevantes no estén completas (ej. cuando nos falte información sobre el valor del índice de masa corporal para una parte de la población de estudio, en un estudio donde esta variable se considera a priori relevante), los investigadores deben evaluar si hay riesgo de confusión o sesgo como consecuencia, es decir evaluar la razón de que haya datos faltantes y corregir por ello. Hay distintas formas de lidiar con datos faltantes, desde los métodos ad hoc más simples (como excluir pacientes con datos faltantes, crear una categoría de valor desconocido, imputar el valor de la media, mediana o moda de valores observados en individuos donde falta, imputar el valor más cercano, etc.) hasta los más sofisticados (métodos de imputación múltiple), aunque no todos proporcionan resultados corregidos ni válidos. Los estudios de simulación sugieren que las técnicas de imputación múltiple ofrecen estimadores no sesgados cuando se llevan a cabo correctamente (33).

3. Interpretación y publicación de resultados

Una fase crucial de los estudios con datos de la vida real es la interpretación de los resultados obtenidos. Esto requiere de un profundo conocimiento

tanto de los datos usados como de la metodología empleada y del área clínica de estudio.

A modo de listado de recomendaciones breves, deberíamos tener en cuenta los siguientes aspectos:

- ✓ EL NO VALOR DEL P-VALOR: una de las fuentes de interpretación errónea en estudios con datos en la vida real es el uso y abuso de la ‘significación estadística’ basada en el p-valor. Como es de sobra reconocido (34), el p-valor depende no sólo de la diferencia observada o tamaño del efecto (ej. riesgo relativo o similar) sino también de la potencia estadística disponible, es decir, del número de pacientes analizados (34). Por la propia naturaleza de los datos de la vida real, el tamaño muestral puede ser en ocasiones mayor del necesario (según cálculo del tamaño muestral usando metodologías clásicas), lo cual lleva en muchas ocasiones a la observación de efectos estadísticamente significativos (por ej., $p\text{-val} < 0.05$) pero clínicamente irrelevantes (por ej., una diferencia de 0.1 kg/m² en índice de masa corporal, o un RR de 1.05).
- ✓ ERRORES DE CLASIFICACIÓN EN LA EXPOSICIÓN: En los estudios de farmacoepidemiología, los errores de clasificación de los pacientes provienen mayoritariamente de dificultades en la identificación de usuarios de fármacos que se pueden obtener sin receta (‘over the counter’), como por ejemplo los antiinflamatorios no esteroideos. Del mismo modo, puede haber pacientes que reciban una receta o dispensación y que nunca tomen el medicamento o lo tomen a demanda. En estas situaciones, se dan errores en la clasificación de la exposición real del paciente, provocando sub- o sobre-estimación de los estimadores de riesgo final (35). Cuando se estudia el efecto de un factor medido de forma cuantitativa continua (por ej. el índice de masa corporal en un estudio sobre las consecuencias de la obesidad o los días de utilización de un antiinflamatorio en un estudio sobre el riesgo de infarto asociado a la duración del tratamiento), también pueden existir errores

de medida de esa exposición, ya sea por falta de valores (missing data) o por errores en la medida (por ej., errores en el cálculo del índice de masa corporal o error en la estimación de los días reales de tratamiento). Estos errores deben preocuparnos especialmente si presumimos que son ‘diferenciales’, es decir, si la presencia (%) o cuantía del error se relaciona con el riesgo de desarrollar el evento de interés.

✓ **SESGO DE INFORMACIÓN:** tal como se ha discutido en la sección previa, la validez de los registros es una de las claves de la calidad de un estudio con datos de la vida real. Cuando esta validez de codificación se ve comprometida (por falta de codificación o codificación errónea), aparece el llamado sesgo de información. Herramientas disponibles para minimizar este sesgo son:

- **Selección de eventos:** 1. que la definición operativa del evento de interés (outcome) sea rigurosa, es decir, basada en una validación previa o validada ad-hoc para el estudio; y 2. que el evento/s de interés sea/n suficientemente relevante/s como para que el profesional sanitario lo/s codifique correctamente.
- **Validación:** cuando se use una nueva fuente de datos, o cuando se explore un evento o exposición nunca antes validado/a en la fuente de datos usada, se deben planear estudios de validación previos al estudio principal. Además, para factores ya validados, es recomendable seguir las recomendaciones publicadas (36), que pueden referirse a directrices sobre los algoritmos de detección de casos probables o de exclusión de falsos positivo entre otras cosas (mediantes códigos, palabras identificativas, etc.). Del mismo modo, puede ser muy acertado ajustar los estimadores finales con los parámetros estimados con fuentes externas de información (32)).
- **Vinculación:** en algunas ocasiones, la vinculación a fuentes externas de datos (por ej., registro de cáncer) puede ser de extrema utilidad para orientar acerca del posible sesgo de información (por ej. si en nuestro estudio encontramos una

incidencia de cáncer muy distinta a la publicada con datos de registros).

- ✓ **INTERPRETACIÓN:** es muy aconsejable discutir el impacto de los potenciales sesgos de selección, errores de clasificación, confusión y valores faltantes en los resultados finales.
- ✓ **ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD:** como ya se ha comentado antes, los análisis de sensibilidad son de mucha utilidad para explorar el potencial impacto de las definiciones usadas, y de las variables no observadas, así como de otras presunciones durante el estudio.
- ✓ **LIMITACIONES:** el reconocimiento explícito de las limitaciones del estudio es sin duda el mejor camino para acotar sus interpretaciones.
- ✓ **PUBLICACIÓN SISTEMÁTICA:** recientemente se han creado y publicado listas específicas de cuestiones a declarar cuando se publican artículos de estudios observacionales con datos de la vida real (37). El seguimiento de estas guías facilita sin duda el seguimiento de los puntos listados arriba.

CONCLUSIONES

Este capítulo es una introducción básica a cuestiones complejas, al mismo tiempo que fascinantes, sobre la utilización de fuentes de datos electrónicas de atención primaria en estudios observacionales, la metodología más habitual y una aproximación a la minimización de sesgos. El seguimiento de las recomendaciones señaladas en este capítulo no garantiza la validez de un estudio ni su correcta interpretación, que pueden estar ambas condicionadas por múltiples cuestiones.

Bajo criterios metodológicos rigurosos, con un conocimiento adecuado de los mismos y una interpretación imparcial de los resultados, la utilización de datos registrados en la rutina clínica mediante estudios observacionales puede ofrecer respuestas útiles a cuestiones relevantes que en la actualidad no se resuelven con ensayos clínicos.

REFERENCIAS

1. BIFAP » Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria [Internet]. [cited 2015 Sep 15]. Available from: <http://bifap.aemps.es/>
2. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, García-Gil M del M, Hermosilla E, Ramos R, et al. Base de datos SIDIAP: la historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. *Med Clínica*. 2012 May 19; 138(14): 617-21.
3. Strom B. What is Pharmacoepidemiology? Third ed. Pharmacoepidemiology. New York: John Wiley & Sons; 2000. p. 3-16.
4. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. B.O.E. número 178 de 2006.
5. Avorn J. In defense of pharmacoepidemiology--embracing the yin and yang of drug research. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2015 Aug 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Avorn+in+Defense+of+Pharmacoepidemiology+NEJM>
6. Rothman KJ. Six persistent research misconceptions. *J Gen Intern Med*. 2014 Jul; 29(7): 1060-4.
7. van Staa T-P, Dyson L, McCann G, Padmanabhan S, Belatry R, Goldacre B, et al. The opportunities and challenges of pragmatic point-of-care randomised trials using routinely collected electronic records: evaluations of two exemplar trials. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2014 Jul; 18(43): 1-146.
8. Stang PE, Ryan PB, Racoosin JA, Overhage JM, Hartzema AG, Reich C, et al. Advancing the science for active surveillance: rationale and design for the Observational Medical Outcomes Partnership. *Ann Intern Med*. 2010 Nov 2; 153(9): 600-6.
9. PROTECT: The Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium [Internet]. [cited 2015 Oct 8]. Available from: <http://www.imi-protect.eu/>
10. Moore TJ, Furberg CD. Electronic Health Data for Postmarket Surveillance: A Vision Not Realized. *Drug Saf*. 2015 Jul; 38(7): 601-10.

11. Hidalgo-Simon A, Arlett P. Pharmacovigilance in Europe: direction of travel in a changing environment. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012 Sep; 5(5): 485-8.
12. Szklo M, Nieto FJ. Measuring disease occurrence. In: *Epidemiology Beyond the Basics*. 2014. p. 47-77.
13. Szklo M, Nieto FJ. Measuring associations between exposures and outcomes. In: *Epidemiology Beyond the Basics*. 2014. p. 79-106.
14. Wurst KE, Ephross SA, Loehr J, Clark DW, Guess HA. The utility of the general practice research database to examine selected congenital heart defects: a validation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Aug; 16(8): 867-77.
15. ISPE. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Feb; 17(2): 200-8.
16. Hall GC, Sauer B, Bourke A, Brown JS, Reynolds MW, LoCasale R, et al. Guidelines for good database selection and use in pharmacoepidemiology research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Jan; 21(1): 1-10.
17. García-Gil MDM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011; 19(3): 135-45.
18. Martín-Merino E, Fortuny J, Rivero E, García-Rodríguez LA. Validation of diabetic retinopathy and maculopathy diagnoses recorded in a U.K. primary care database. *Diabetes Care*. 2012 Apr; 35(4): 762-7.
19. Herrett E, Shah AD, Boggon R, Denaxas S, Smeeth L, van Staa T, et al. Completeness and diagnostic validity of recording acute myocardial infarction events in primary care, hospital care, disease registry, and national mortality records: cohort study. *BMJ*. 2013; 346: f2350.
20. Timoner Aguilera J, Bryant Cerezo V, Oliva Pellicer B, Gil García M., Álvarez Gutiérrez A., Chacón García A., et al. Epidemiología del infarto agudo de miocardio: validación del diagnóstico en una base de datos de atención primaria (BIFAP). In 2010. Available from: [http://www.gacetasanitaria.org/es/vol-24-num-se2/sumario/X0213911110X88540/#XXVIII%20Reuni%C3%B3n%20Cient%C3%](http://www.gacetasanitaria.org/es/vol-24-num-se2/sumario/X0213911110X88540/#XXVIII%20Reuni%C3%B3n%20Cient%C3%92)

- ADfica%20de%20la%20Sociedad%20Espa%C3%B1ola%20de%
20Epidemiolog%C3%ADa
21. Garcia-Gil M, Elorza J-M, Banque M, Comas-Cufí M, Blanch J, Ramos R, et al. Linking of primary care records to census data to study the association between socioeconomic status and cancer incidence in Southern Europe: a nation-wide ecological study. *PloS One*. 2014; 9(10): e109706.
 22. Herrett EL, Thomas SL, Smeeth L. Validity of diagnoses in the general practice research database. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2011 Jul; 61(588): 438-9.
 23. Walker AM. Confounding by indication. *Epidemiol Camb Mass*. 1996 Jul; 7(4): 335-6.
 24. Hernán MA, Alonso A, Logan R, Grodstein F, Michels KB, Willett WC, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiol Camb Mass*. 2008 Nov; 19(6): 766-79.
 25. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol*. 2003 Nov 1; 158(9): 915-20.
 26. Maclure M, Fireman B, Nelson JC, Hua W, Shoaibi A, Paredes A, et al. When should case-only designs be used for safety monitoring of medical products? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Jan; 21 Suppl 1: 50-61.
 27. Maclure M, Mittleman MA. Case-crossover designs compared with dynamic follow-up designs. *Epidemiol Camb Mass*. 2008 Mar; 19(2): 176-8.
 28. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*. 1991 Jan 15; 133(2): 144-53.
 29. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med*. 2006 May 30; 25(10): 1768-97.
 30. Brookhart MA, Rassen JA, Schneeweiss S. Instrumental variable methods in comparative safety and effectiveness research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Jun; 19(6): 537-54.

31. Groenwold RHH, Uddin MJ, Roes KCB, de Boer A, Rivero-Ferrer E, Martin E, et al. Instrumental variable analysis in randomized trials with non-compliance and observational pharmacoepidemiologic studies. *OA Epidemiology* [Internet]. [cited 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.oapublishinglondon.com/article/1487>
32. Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 May; 15(5): 291-303.
33. Welch CA, Petersen I, Bartlett JW, White IR, Marston L, Morris RW, et al. Evaluation of two-fold fully conditional specification multiple imputation for longitudinal electronic health record data. *Stat Med.* 2014 Sep 20; 33(21): 3725-37.
34. Rosner B. Hypothesis Testing: One-Sample Inferenece. 7th ed. Fundamentals of Biostatistics. Boston: Brooks/Cole: Cengage Learning; 2011. p. 204-68.
35. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Validity in Epidemiologic Studies. In: *Modern epidemiology*. Third ed. 2008. p. 128-47.
36. Ruigómez A, Martín-Merino E, Rodríguez LAG. Validation of ischemic cerebrovascular diagnoses in the health improvement network (THIN). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Jun; 19(6): 579-85.
37. Nicholls SG, Quach P, von Elm E, Guttman A, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of Studies Conducted Using Observational Routinely-Collected Health Data (RECORD) Statement: Methods for Arriving at Consensus and Developing Reporting Guidelines. *PloS One.* 2015; 10(5): e0125620.

4

INTEGRACIÓN DE MEDIDAS DE RESULTADO SANITARIO REPORTADAS POR EL PACIENTE (PRO ENDPOINTS) EN ESTUDIOS DE DATOS DE LA VIDA REAL

Luis Lizán Tudela

Los resultados reportados o referidos por los pacientes (Patient Reported Outcomes –PROs-) son definidos como “cualquier información sobre el estado de salud del paciente que proviene directamente de él mismo, sin ninguna interpretación añadida por parte del clínico o de cualquier otra persona” (1). Estos datos típicamente se refieren a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la gravedad de los síntomas, el estado funcional, la satisfacción con el tratamiento o los cuidados recibidos, las preferencias, la adherencia terapéutica, etc. Pueden ser interpretados en términos absolutos, como por ejemplo el grado de intensidad del dolor o bien pueden ser utilizados para informar del cambio respecto a una estimación previa cuando se ha introducido alguna novedad en el tratamiento del paciente, o se quiere monitorizar el estado de salud.

La importancia de este tipo de información viene reflejada en su propia denominación. Parece una obviedad disponer de datos del propio paciente acerca de su estado de salud. La experiencia del paciente y su participación activa son ejes esenciales de lo que se ha denominado Medicina centrada en el paciente. Este paradigma fija al paciente como protagonista del sistema sanitario y reconoce su compromiso como un componente esencial para alcanzar mejores resultados a un coste más asequible (2,3). Aunque hablar del paciente como figura central del sistema es ubicuo en múltiples

foros, el reto consiste en pasar de la imagen retórica a la realidad de la práctica clínica. Para alcanzar este objetivo, precisamos en el mejor de los casos un cambio cultural de pacientes y clínicos, pero principalmente conocer qué es lo importante para los pacientes y qué les importa (4). Y para ello, es necesario disponer de información reglada acerca de sus preferencias, necesidades, y del resultado de la atención que se les presta, desde su perspectiva. Como consecuencia lógica de este proceso aparece otro concepto inherente al anterior: la toma de decisiones compartidas entre el profesional y el propio paciente. El problema con el que nos enfrentamos radica en que la información que se puede facilitar es limitada puesto que en numerosas ocasiones no disponemos de suficientes evidencias de las opciones terapéuticas. Para intentar paliar este déficit de conocimiento se dispone de la Investigación de la Efectividad Comparada (IEC).

La IEC pretende dar respuesta a los interrogantes que plantean pacientes individuales en la práctica clínica real. Diversos autores la han encuadrado dentro de la Investigación orientada al paciente (Patient-oriented research) (5,6). El objetivo principal es la estimación de la efectividad en condiciones reales. En este sentido, el instrumento seleccionado para valorar los PROs debe ser lo suficientemente sensible para diferenciar entre las intervenciones competitivas de interés, y además debe permitir la estimación de la heterogeneidad de los tratamientos (7). Por ejemplo, la valoración de los PROs puede proporcionar información útil sobre las diferencias entre subgrupos que no son apreciadas por otras variables clínicas (8).

El principal denominador común de todas estas aproximaciones son los estudios con Datos de la Vida Real (Real World Data –RWD-). No es fácil conseguir una definición de este término, pero probablemente una de las más aceptadas es la proporcionada por el grupo de trabajo del ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research): los RWD son datos utilizados para la toma de decisiones que no provienen de los ensayos clínicos (ECA) (9). Si bien el ISPOR se orienta hacia los responsables del reembolso y financiación de fármacos, podríamos aceptar

también la definición si ampliamos su alcance y nos fijamos en los pacientes y en la práctica clínica. Los RWD y las evidencias que se derivan de su análisis (RWE) deben proporcionar información útil para la toma de decisiones. Tomando en consideración que estamos ante un cambio de paradigma donde los pacientes deben pasar a ser parte fundamental de la actuación clínica y dejamos de lado la figura paternalista o incluso autoritaria del médico, entenderemos que es imprescindible contar con datos sobre los resultados en la práctica clínica. Además, esta información debe reflejar las preferencias y las percepciones del paciente sobre su estado de salud (calidad de vida, etc). Parece una prioridad, por lo tanto, la integración de medidas de resultado sanitario reportadas por el paciente en los estudios de Datos en la Vida Real.

¿CUÁLES DEBEN SER LAS CARACTERÍSTICAS DE UN BUEN INSTRUMENTO PARA EVALUAR LOS PROS EN ESTUDIOS DE DATOS DE LA VIDA REAL?

En la actualidad, disponemos de un gran número de cuestionarios para evaluar los resultados percibidos por los pacientes. Posiblemente una de las bases de instrumentos más completas sea PROQOLID (10), promovida por el MAPI Research Institute, una organización sin ánimo de lucro cuyo objetivo es avanzar y compartir experiencias sobre los PROs, asegurar el desarrollo y la implementación de estas medidas por grupos colaboradores de investigadores y establecer programas educativos en este campo. Hemos dado grandes pasos en asegurar las propiedades psicométricas de los instrumentos; los más conocidos y utilizados han probado sobradamente su validez y fiabilidad en diferentes poblaciones y condiciones patológicas. Sin embargo, el principal reto es conseguir instrumentos sencillos, fáciles de cumplimentar y de incorporar a la práctica clínica, con una interpretación de los resultados inmediata y que no genere recelo ni desconfianza por parte de clínicos y pacientes (14). Es decir, cuestionarios lo suficientemente maduros para que se perciban como una oportunidad

de mejora, generadores de nueva información valiosa, sin cargas añadidas en la consulta, y que sean apreciadas por los pacientes como un conjunto de preguntas esenciales sobre lo que realmente es importante para ellos. Hay que diferenciar la incorporación de los PROs en los ensayos clínicos frente a los estudios de Datos en la Vida Real. En los primeros se suele disponer, por lo general, de recursos suficientes para invertir el tiempo necesario; se suele ser ambicioso con el alcance de los resultados y no se escatiman esfuerzos en abarcar la información que se considere adecuada. En los estudios observacionales, los pasos son más contenidos y es habitual utilizar el instrumento adecuado para el objetivo que se persigue; implementar el cuestionario en la recogida de datos habitual de la práctica clínica, y esto determina ser muy certero en la elección del instrumento. Los clínicos y pacientes, a pesar de que les atrae que les pregunten por otras cuestiones más allá de las puramente clínicas (11), sienten cierto cansancio cuando se repiten preguntas, no son aplicables a su caso personal, no las entienden bien o piensan que son una pérdida de tiempo. Para evitar estos hechos, siempre es interesante tener en cuenta en los cuestionarios las siguientes premisas:

a) Simplicidad

No se deben requerir mayores habilidades para leerlo y comprenderlo que las de un niño de 12 años (12) (según nuestro sistema educativo, un niño en primero de la ESO). Los ítems no deben contener jerga o lenguaje complicado, las escalas numéricas deben ser intuitivas y las instrucciones fáciles de comprender. Si se cumple este requisito, las escalas pueden ser autocumplimentadas por los pacientes con unas leves instrucciones por parte de personal auxiliar mientras espera en la consulta o a la salida.

b) Brevedad

Los instrumentos deben ser breves, y si incluyen algún formato (dibujos, gráficos, iconos...) que los haga más “amigables” para su utilización en la

práctica clínica, mucho mejor. Las herramientas demasiado largas suponen un inconveniente puesto que la mayoría no son finalizadas. Por lo general, un tiempo de cumplimentación superior a los 12-15 minutos impedirá que sea ultimado en la práctica clínica (13). Hay que tener presente que una de las principales barreras para el uso de estos instrumentos reside en los propios clínicos que piensan que estos instrumentos pueden sobrecargar su trabajo (14). Realmente, hasta la fecha la mayoría de herramientas se han empleado en ensayos clínicos o estudios de otro tipo y en muchos casos, se han incluido varias escalas que han debido ser supervisadas por el clínico. Esto ha supuesto una enorme inversión de tiempo que el médico ha tolerado únicamente por su involucración en la investigación. El reto consiste en introducir estas variables de forma rutinaria en los estudios de datos de la vida real.

c) Informado por los pacientes

Los resultados percibidos y referidos por los pacientes deben ser informados por ellos mismos. Este concepto que supone una redundancia en sí mismo, es importante. Las escalas en las que los clínicos puntuaban la gravedad de la enfermedad o el efecto de un tratamiento se han empleado durante mucho tiempo. Sin embargo, se han observado grandes discrepancias entre la percepción del médico y la del paciente sobre la efectividad de los tratamientos. Los clínicos normalmente infraestiman la gravedad de los problemas y sobreestiman la mejoría provocada por los tratamientos. Por ejemplo, para pacientes con cáncer, los médicos puntúan el dolor un 40% más bajo que los pacientes (15). Podemos encontrar discrepancias similares en la valoración del dolor presente en otras patologías (síndrome de intestino irritable, enfermedades circulatorias (16)), en la gravedad de la psoriasis (17), la depresión (18) o la gota (19). Es substancial recordar aquí que no siempre son coincidentes los intereses de los pacientes y los de los médicos. Por ejemplo, una de las escalas más empleadas para valorar la limitación de las actividades en la espondilitis anquilopoyetica (The Leeds Disability Questionnaire, AS) pregunta acerca

de la capacidad de los pacientes por buscar objetos en la parte alta de las estanterías. Sin embargo, las entrevistas realizadas con pacientes con espondilitis como parte de un estudio para desarrollar un instrumento de calidad de vida revela que los pacientes organizan su vida de tal forma que evitan buscar objetos en las estanterías (20). Lo mismo podríamos decir en la psoriasis, donde lo que de verdad importa a los pacientes es la presencia de placas en zonas visibles del cuerpo y no tanto la extensión de las mismas (21). Otro ejemplo significativo de estas divergencias aparece cuando se les pide tanto a profesionales como a pacientes una valoración de lo que debería pagar el Sistema Nacional de Salud, bien por una mayor supervivencia, bien por una mejor calidad de vida, en determinados escenarios clínicos hipotéticos (22).

d) Debe ser fácilmente interpretable con resultados que puedan indicar una actuación clínica

Los resultados de los instrumentos deben ser fáciles de puntuar, interpretar y utilizar. Otras características deseables son la rapidez en la puntuación y la facilitación de ciertas actuaciones prácticas. Es decir, que los PROs tengan una relevancia en la clínica. Por ejemplo, cuántos puntos en una determinada escala suponen una diferencia clínicamente importante (MDCI). Esta se define como la diferencia más pequeña en una puntuación de un dominio que el paciente percibe como beneficiosa y que, en ausencia de efectos secundarios significativos y coste excesivo, determinaría un cambio en el manejo del paciente (23). Es decir, podemos saber qué magnitud en la diferencia de una escala debe suponer un cambio en la pauta clínica. Igualmente, se calcula que puntuación de corte representa un nivel de disfunción que requiera una atención clínica (24). Como vemos, con estos instrumentos integrados en los estudios de Datos en la Vida Real tenemos una información complementaria a las variables clínicas tradicionales, e indudablemente valiosa para valorar la calidad de la atención sanitaria. De hecho, en Inglaterra, en el National Health Service, desde 2009 es obligatorio el uso de PROs en algunas

intervenciones quirúrgicas electivas (hernia inguinal, prótesis de cadera, prótesis de rodilla, venas varicosas) (25). El objetivo es recoger información sobre la efectividad de la atención médica desde el punto de vista de los pacientes. Esta iniciativa ha sido promovida por las autoridades gubernamentales para permitir la comparación de servicios de salud (26) e identificar fortalezas y debilidades en la atención sanitaria, dirigir mejoras en la calidad del servicio y promover la elección por parte de los pacientes.

e) Válido, fiable y sensible a los cambios

La validez se refiere a la capacidad del instrumento para medir aquello que realmente pretende medir. Existen diversos tipos de validez: la de contenido es el grado en que el instrumento mide el concepto de interés. Normalmente se sustenta en evidencias aportadas por estudios cualitativos que determina que los ítems y los dominios de un instrumento son apropiados; abarcan el concepto y la población a valorar y debe ser apropiado para el uso que se pretende. También son deseables los análisis cuantitativos: entre ellos destaca la teoría de respuesta al ítem y el análisis Rasch. Intenta valorar en qué medida las dificultades de los ítems o las habilidades y la experiencia de los sujetos influyen en las respuestas. Al final permite que los parámetros de los ítems sean independientes de la muestra de sujetos, y los parámetros de los sujetos de la muestra de ítems (27). Es ampliamente utilizado hoy en día frente a la teoría clásica del test, tanto para elaborar nuevos cuestionarios como para hacer más breves los ya existentes (28). La validez de constructo se basa en evidencias que establecen las relaciones entre conceptos, dominios e ítems conforme a una hipótesis fijada a priori y concierne a las relaciones lógicas que deben existir con otras variables de los pacientes (1). La fiabilidad se refiere a la capacidad del instrumento de ser reproducible (en un periodo breve de tiempo) y consistente. La sensibilidad a los cambios es la habilidad de la herramienta de detectar cambios según las expectativas, por ejemplo tras administrar un tratamiento de reconocida eficacia (20).

CONSIDERACIONES SOBRE LA IMPLEMENTACIÓN DE PROS EN ESTUDIOS DE DATOS DE LA VIDA REAL

El uso y la viabilidad de la integración de estas medidas en los estudios se ha visto limitado por el tiempo necesario que se debe emplear y por el coste del proceso en la recogida, análisis y presentación de los PROs en formato convencional de papel. Internet ha abierto un gran abanico de posibilidades para ayudar en la viabilidad y coste-efectividad en la incorporación de estas medidas de resultado. Disponemos de medios electrónicos como los ordenadores, las tabletas y los dispositivos móviles que facilitan enormemente todo el proceso. Posiblemente, el factor limitante en nuestro país reside en la dificultad de complementar estos estudios con los registros electrónicos propios de los pacientes de manera automática, lo que facilitaría enormemente la generación de evidencias (30), tal y como sucede en otros entornos sanitarios (13). Esto obliga a los investigadores a introducir nuevas contraseñas y a duplicar en ocasiones información. Sin embargo, es sumamente útil para los pacientes que pueden decidir complementar los instrumentos durante su visita médica o en su casa. Hay que reconocer que la mayoría de ellos son receptivos a este método de recogida de información.

Aunque disponemos de algunos registros de pacientes y bases de datos médicos en nuestro país, a día de hoy, la mayoría de estudios de Datos en la Vida Real se desarrollan “ad hoc” y se implementan para dar respuesta a una pregunta concreta de investigación. Posiblemente, este panorama cambie a medio plazo y entremos en un entorno donde haya menos reparos a la disponibilidad de la información médica, con todas las salvedades que la protección de datos y los principios éticos precisan. En este tipo de estudios es fundamental relacionar las medidas de PROs con otras variables de importancia: clínicas (supervivencia, número de articulaciones inflamadas, hemoglobina glicosilada, etc), referidas por el médico (impresiones globales, observaciones, test del estado funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca como el New York Health Association o NYHA, etc) información

proveniente de los cuidadores, e incluso variables económicas (uso de recursos, incapacidades laborales, etc). Para ello, es fundamental iniciar todo el proceso de investigación con un esquema conceptual reflexionado, apropiado y claramente definido (31). Debe estar debidamente razonado el objetivo que se persigue y la hipótesis que se plantea. A continuación, se definirán la población que se va a evaluar, la selección de la muestra y su tamaño. Y lo que es más importante, el tipo de variables a recoger, la periodicidad de su cumplimentación y el plan de análisis estadístico. Es decir, para qué queremos relacionar una determinada variable con otra, en qué momento del desarrollo del estudio lo queremos hacer y cuál es el resultado esperado a priori.

Iniciativas y proyectos interesantes a nivel internacional relacionados con la integración de medidas de resultado sanitario reportadas por el paciente en estudios de datos en la vida real

En los últimos años, hay un interés creciente por situar en el centro de atención del sistema sanitario a los pacientes. Disponemos de un sistema de salud “agnóstico” del concepto de valor (32). Los proveedores de salud se han incentivado normalmente en base a la cantidad de servicio ofrecido, y puntualmente según resultados alcanzados. Pero, en ningún caso teniendo en cuenta lo que resulta valioso en salud desde el punto de vista de los pacientes. Estamos en un periodo de transición, donde la medicina basada en la evidencia (eficacia, seguridad) sigue resultando imprescindible, pero nos dirigimos hacia una medicina basada en el valor (resultados percibidos y referidos por los pacientes en condiciones de práctica real) para los pacientes. Existen diversas iniciativas reseñables a nivel internacional que vienen marcando esta tendencia, como se describe a continuación. Algunas otras -igualmente interesantes- hacen referencia al necesario incremento del compromiso del paciente en la consulta por medio de una información más exhaustiva de su condición y de las alternativas terapéuticas disponibles, y a una toma de decisiones compartidas junto con el médico (4). En este sentido, es atrayente el esfuerzo que se

viene realizando en la elaboración de herramientas para la ayuda en la toma de decisiones. Una de las bases de datos más completas hasta la fecha sobre estos instrumentos se puede encontrar en el Ottawa Research Hospital Institute (33).

a) Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) (34)

PCORI es una organización no gubernamental, sin ánimo de lucro que fue autorizada por el Congreso estadounidense en 2010. Su fin último es incrementar y mejorar la calidad y relevancia de las evidencias disponibles para ayudar a pacientes, clínicos, gestores y organizaciones de pacientes a tomar decisiones con la información necesaria. Financian proyectos dirigidos a la investigación sobre efectividad comparada pero centrada en el paciente, es decir, dirigida a las cuestiones y preocupaciones más importantes para los pacientes. Además, intentan involucrar a todos los actores del sistema en los proyectos de investigación a través de métodos tradicionales como los focus group, las entrevistas basadas en muestras robustas y los foros online. Los clínicos pueden ejercer cierta influencia en las deliberaciones de investigadores y pacientes, que se perciben como un enriquecimiento del proyecto. Una de las premisas importantes para PCORI consiste en que todos los proyectos subvencionados deben ser relevantes para los pacientes (35). La filosofía subyacente consiste en la creencia de que la incorporación de la perspectiva del paciente dentro de la investigación en salud es valiosa y refuerza la utilidad y la integración de la misma dentro de la práctica clínica, por lo que el compromiso de los pacientes es un objetivo en sí mismo. Un aspecto importante a tener en cuenta es que PCORI proscribió el uso de los años de vida ajustados por calidad (AVACS) y los estudios coste-efectividad (36). Afirman que no son un resultado relevante desde el punto de vista de los pacientes. Además, no se puede utilizar la información financiada por PCORI para determinar o denegar el acceso a una determinada prestación en salud. No obstante, sí que consideran en sus proyectos los análisis de costes.

Se trata de una iniciativa interesante promovida por la Administración Obama que trata de resituar al paciente e intenta involucrarlo en la investigación que realmente es importante para él, y dotarlo de herramientas para que pueda tomar las decisiones adecuadas. La visión del proyecto es que contando con el paciente se mejorara la atención sanitaria. Sin embargo, la relación entre la Investigación centrada en el paciente y la mejora en las decisiones y los resultados en salud se presupone, pero todavía no ha sido evaluada (37).

b) International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM)
(38)

El ICHOM es un consorcio internacional sin ánimo de lucro fundado en 2012 por tres instituciones: Karolinska Institutet, The Boston Consulting Group y The Institute for Strategy and Competitiveness, organización basada en Harvard Business School y fundada por Michael Porter, una de las figuras más relevantes en estrategia de empresa con numerosas aportaciones en el sector salud (39,40,41) y cuyos textos merecen la pena ser revisitados. El fin último de ICHOM es descubrir el potencial de una atención sanitaria basada en el valor, definiendo un conjunto estándar de medidas de resultado que realmente importen a los pacientes, y potenciando su implementación globalmente. El objetivo que persiguen es ambicioso e interesante puesto que pretenden cambiar la definición de lo que significa éxito clínico en las principales patologías, dándole protagonismo al paciente, tomando en consideración lo que realmente le importa. Su aproximación es singular: involucran a pacientes directamente en el proceso ya que son ellos quienes han experimentado los resultados en salud en primera persona. Después, invitan a líderes de opinión internacionales en la patología a considerar. Finalmente, ICHOM posibilita los grupos de discusión entre ambos y facilita acuerdos sobre los resultados que son esenciales para pacientes y clínicos. Finalmente, se llega a una propuesta de un conjunto estándar de resultados en salud para la patología abordada, y se definen igualmente los instrumentos necesarios para valorarlos. Hasta

el momento, han completado un catálogo de resultados en salud para doce patologías: coronariopatía, cáncer de próstata localizado y avanzado, dolor lumbar crónico, labio leporino, cataratas, enfermedad de Parkinson, depresión y ansiedad, cáncer de pulmón, artrosis de cadera y rodilla, accidente cerebrovascular y degeneración macular.

La principal objeción que se puede plantear es la duda sobre la incorporación real de estos conjuntos de resultados en diferentes centros. A pesar de que ofrecen una guía de implementación, queda por dilucidar el alcance de esta empresa. No cabe duda de que se trata de una iniciativa trascendente puesto que unifica los criterios para determinar el éxito en ciertas patologías con un criterio predominante del paciente. Sin embargo, dada la heterogeneidad de los sistemas de salud y la variabilidad en la práctica clínica aún dentro de un mismo país, quedan muchas incógnitas. Los promotores también esperan reducir los costes de la atención sanitaria si los clínicos basan sus decisiones en los resultados de interés, ayudar en el proceso de toma de decisiones y mejorar la calidad de la atención sanitaria. De momento, no es más que una declaración de intenciones. Se pueden consultar algunos de los procesos llevados a cabo para estandarizar el conjunto de medidas en algunas patologías (42,43).

c) The cloud of patient experience

Este término ha sido acuñado recientemente por Greaves F et al. (44) para describir la cantidad de información presente en Internet sobre experiencias de pacientes. Cada vez más personas utilizan la red para describir la atención médica que han recibido, y progresivamente hay un mayor número de gente deseando conectarse online sobre temas de prestación de servicios sanitarios (45). La recopilación de esta información y su procesamiento en información útil plantea algunos retos de auténtica ingeniería de datos. La recogida de información implica la compilación de texto libre de múltiples fuentes: redes sociales, twitter, foros de discusión, y webs específicas de algunas patologías. El proceso

escogería la información relevante y la introduciría en una base de datos utilizando un software especializado. Este proceso de extracción de la información es un proceso conocido en informática como “scraping”, que aplicaría un proceso algorítmico para extraer la información útil de los datos recuperados.

Se han apuntado una serie de limitaciones a este tipo de información. El sesgo de selección de los pacientes que escogen hablar de la atención recibida puede no ser representativa de toda la población atendida. La utilización de twitter y de webs para valorar la calidad de los proveedores sanitarios se asocian con un estatus socioeconómico alto y con gente joven (46). El lenguaje breve y en ocasiones con una gramática o sintaxis propia de twitter es un desafío que indudablemente habrá que solucionar dada la cantidad de información existente. Las características de algunas redes sociales donde las ideas se repiten en base a su popularidad y se refuerzan las visitas más que añadir nueva información es otro reto a la hora de interpretar los datos.

Posiblemente, una de las redes sociales para pacientes más avanzadas sea Patients Like Me (47). Presenta la gran ventaja que además de información en texto libre donde los pacientes comparten sus experiencias, invitan a los pacientes a cumplimentar algo similar a un cuaderno de recogida de datos. Entre estas variables de resultado se incluyen PROs, como calidad de vida relacionada con la salud, adherencia terapéutica, efectividad percibida, dolor o gravedad de los síntomas, pero además se incluyen otras variables clínicas e información de los efectos beneficiosos y nocivos de los fármacos. También ofrecen la posibilidad de participar a los pacientes registrados en proyectos de investigación que pueden surgir como iniciativa de grupos de investigación o de los propios pacientes. Por lo tanto, implementan un buen número de estudios con datos de la vida real e integrando medidas de resultado reportadas por el paciente, tal y como se puede comprobar en la bibliografía (48,49,50,51).

REFERENCIAS

1. FDA Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>. Accedido el 1 de Septiembre, 2015.
2. Remmers C, Hibbard J, Mosen DM, et al., Is Patient Activation Associated with Future Health Outcomes and Healthcare Utilization among Patients with Diabetes? *J Ambul Care Manage*, 2009; 32(4): 320-7.
3. Weinstein JN, Clay K, Morgan TS, Informed Patient Choice: Patient-Centered Valuing of Surgical Risks and Benefits, *Health Affairs*, 2007; 26(30): 726-730.
4. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared decision making. The pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med* 2012; 366 (9): 780-781.
5. Godlee F. Outcomes that matter to patients. *BMJ* 2012; 344: e318.
6. Sacristán JA. Patient-centered medicine and patient-oriented research: improving the outcomes for individual patients. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2013; 13:6.
7. Horn SD, Gassaway J. Practice based evidence: incorporating clinical heterogeneity and patient reported outcomes for comparative effectiveness research. *Med Care* 2010; 48 (6 Suppl); S17-S22.
8. Alemayehu D, Sanchez RJ, Cappelleri JC. Considerations on the use of patient-reported outcomes in comparative effectiveness research. *JMCP* 2011; 17: 9^a; S27-S33.
9. Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real World Data Task Force report. *Value Health* 2007; 10 (5): 326-35.
10. www.proqolid.org Accedido el 10/8/2015.
11. Santana MJ, Feeny D. Framework to assess the effects of using patient reported outcomes measures in chronic care management. *Qual Life Res* 2014; 23: 1505-13.
12. Streiner DL, Norman GR. *Health Measurement Scales: A Practical Guide to their Development and Use*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press. 2008.

13. Eton DT, Beebe TJ, Hagen PT, Halyard MY, Montori VM, Sloan JA, et al. Harmonizing and consolidating the measurement of patient-reported information at health care institutions: a position statement of the Mayo Clinic. *Patient Related Outcomes Measures* 2014; 5; 7-15.
14. Nelson EC, Eftimovska E, Lind C, Hager A, Wasson JH, Lindblad S. Patient reported outcomes measures in practice. *BMJ* 2015; 350: g7818
15. Patterson MA, Larsen H, Pedersen L, Sonne N, Groenvold M. Assessing healthrelated quality of life in palliative care: comparing patient and physician assessments. *Eur J Cancer* 42[8], 1159-1166. 2006.
16. Chassany O, Le-Jeunne P, Duracinsky M, Schwalm MS, Mathieu M. Discrepancies between patient-reported outcomes and clinician-reported outcomes in chronic venous disease, irritable bowel syndrome, and peripheral arterial occlusive disease. *Value Health*. 2006 Jan-Feb; 9(1): 39-46.
17. Paul C, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Mallbris L, Mamolo C. Do Patients and Physicians Agree in Their Assessment of the Severity of Psoriasis? Insights from Tofacitinib Phase 3 Clinical Trials. *J Dermatolog Clin Res* 2015; 3(3): 1048.
18. Demyttenaere K, Desai D, Petit C, Croenlein J, Brecht S. Patient assessed versus physician-assessed disease severity and outcome in patients with nonspecific pain associated with major depressive disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009; 11: 8-15.
19. Sarkin AJ, Levack AE, Shieh MM, Kavanaugh AF, Khanna D, Singh JA. Predictors of doctor-rated and patient-rated gout severity: gout impact scales improve assessment. *J Eval Clin Pract*. 2010; 16: 1244-1247.
20. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay L, McKenna SP, et al. The Development of the ASQoL: A quality of life instrument specific to Ankylosing Spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003; 62: 20-6.
21. Spuls PI, Lecluse LLA, Poulsen MNF, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How Good Are Clinical Severity and Outcome Measures for Psoriasis?: Quantitative Evaluation in a Systematic Review. *Journal of Investigative Dermatology* (2010) 130, 933-943.

22. Dilla T, Lizán L, Paz S, Garrido P, Avendaño C, Cruz JJ, Espinosa J, Sacristan JA. Do new cancer drugs offer good value for money? The perspective of oncologists, payers, patients, and general population. *Value in Health* 2014; vol 17, issue 7, page A327
23. Wright A, Hannon J, Hegedus EJ, Kavchak AE. Clinimetrics corner: a closer look at the minimal clinically important difference (MCID). *J Man Manip Ther.* 2012 August; 20(3): 160-166.
24. Snyder CF, Blackford AL, Brahmer JR, et al. Needs assessments can identify scores on HRQOL questionnaires that represent problems for patients: An illustration with the Supportive Care Needs Survey and the QLQ-C30. *Qual Life Res.* 2010; 19: 837-845.
25. Monthly Patient Reported Outcome Measures (PROMs) in England http://www.hscic.gov.uk/media/1537/A-Guide-to-PROMs-Methodology/pdf/PROMs_Guide_V8.pdf. Accedido el 9/9/2015.
26. Black N. Patient reported outcomes measures could help transform health care. *BMJ* 2013; 346: f167.
27. Deshpande PR, Rajan S, Sudeepthi BL, Abdul Nazir CP. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res* 2011 Oct; 2(4): 137-44.
28. Leung YY, Png ME, Conaghan P, Tennant A. A systematic literature review on the application of Rasch analysis in musculoskeletal disease -- a special interest group report of OMERACT 11. *J Rheumatol.* 2014 Jan; 41(1): 159-64.
29. C.B. Terwee, F.W. Dekker, W.M. Wiersinga, M.F. Prummel, P.M.M. Bossuyt. On assessing responsiveness of health related quality of life instruments: guidelines for instrument evaluation. *Qual Life Res*, 12 (2003), pp. 349-362.
30. Snyder CF, Jensen R, Courtin SO. Patient View point: a website for patient-reported outcomes assessment. *Qual Life Res* 2009; 18: 793-800.
31. Lizan L, Paz S, Dilla T, Rodriguez JM, Lahoz R, Reig-Ferrer A. Resultados en salud percibidos por el paciente: concepto e instrumentos. *Aten Primaria* 2009; 41 (5): 275-280.
32. Bozic KJ. Improving Value in Healthcare. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Feb; 471(2): 368-370.

33. <https://decisionaid.ohri.ca/>. Accedido el 10/9/2015.
34. <http://www.pcori.org/>. Accedido el 9/9/2015.
35. Frank L, Basch E, Selby JV. The PCORI Perspective on Patient-Centered Outcomes Research. JAMA Published online August 28, 2014.
36. Kamerow D. PCORI: odd name, important job, potential trouble. BMJ 2011; 342 Published 4 May 2011.
37. Frank L, Forsythe L, Ellis L, Schrandt S, Sheridan S, Gerson J et al. Conceptual and practical foundations of patient engagement in research at the patient-centered outcomes research institute. Qual Life Res (2015) 24: 1033-1041.
38. <http://www.ichom.org/>. Accedido el 9/9/2015.
39. Michael E. Porter, Ph.D., and Thomas H. Lee, M.D. Why Strategy Matters Now. N Engl J Med 2015; 372: 1681-1684.
40. Porter ME, Pabo EA, Lee TH Redesigning primary care: a strategic vision to improve value by organizing around patients' needs. Health Aff (Millwood). 2013 Mar; 32(3): 516-25.
41. Porter ME. What is value in health care? N Engl J Med. 2010 Dec 23; 363 (26): 2477-81.
42. McNamara RL, Spatz ES, Kelley TA, Stowell CJ, Beltrame J, Heidenreich P. et al. Standardized Outcome Measurement for Patients With Coronary Artery Disease: Consensus From the International Consortium for ealth Outcomes Measurement (ICHOM). J Am Heart Assoc. 2015 May 19; 4(5).
43. Beyer B, Huland H, Feick G, Graefen M. ["Expanded prostate cancer index composite" (EPIC-26): Results of functional treatment in patients with localized prostate cancer]. Urologe A. 2015 Sep 9.
44. Greaves F, Ramirez-Cano D, Millett Ch, Darzi A, Donaldson L Harnessing the cloud of patient experience: using social media to detect poor quality healthcare. BMJ Qual Saf 2013; 22(3): 251-255.
45. Gao GG, McCullough JS, Agarwal R, et al. A changing landscape of physician quality reporting: analysis of patients' online ratings of their physicians over a 5-year period. J Med Internet Res 2012; 14: e38.

46. Greaves F, Pape U, Lee H, et al. Patients' Ratings of Family Physician Practices on the Internet: usage and associations with conventional measures of quality in the english national health service. *J Med Internet Res* 2012; 14: e146.
47. <https://www-patientslikeme.com/> Accedido el 10/9/2015.
48. Ma X, Sayama H. Mental disorder recovery correlated with centralities and interactions on an online social network. *PeerJ*. 2015 Aug 20; 3: e1163.
49. Schroeder EB, Desai J, Schmittdiel JA, Paolino AR, Schneider JL, Goodrich GK, Lawrence JM, Newton KM, Nichols GA, O'Connor PJ, Fitz-Randolph M, Steiner JF. An Innovative Approach to Informing Research: Gathering Perspectives on Diabetes Care Challenges From an Online Patient Community. *Interact J Med Res*. 2015 Jun 30; 4(2): e1.
50. Hixson JD, Barnes D, Parko K, Durgin T, Van Bebber S, Graham A, Wicks P. Patients optimizing epilepsy management via an online community: The POEM Study. *Neurology*. 2015 Jul 14; 85(2): 129-36.
51. Wicks P, Brandes D, Park J, Liakhovitski D, Koudinova T, Sasane R. Preferred features of oral treatments and predictors of non-adherence: two web-based choice experiments in multiple sclerosis patients. *Interact J Med Res*. 2015 Mar 5; 4(1): e.

5

REFORMAS DE LA REGULACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS MÉDICAS Y LA FUNCIÓN DE LOS DATOS DE LA VIDA REAL

Carlos Campillo Artero

Las causas de las notorias ineficiencias del modelo vigente de I+D+i de los medicamentos se distribuyen entre los procesos de identificación de nuevas moléculas, las fases I, II y III de los ensayos clínicos, su autorización, el entramado postautorización, su regulación y los agentes participantes. La marcada debilidad secular de los sistemas de vigilancia y control postcomercialización para obtener información sobre efectividad y seguridad, reducir la brecha entre eficacia y efectividad y entre eficacia y seguridad absolutas y relativas, armonizar los criterios de aprobación, fijación de precios y cobertura, así como para controlar el uso adecuado de medicamentos comercializados demanda desde hace tiempo reformas estructurales de un modelo regulatorio vigente muy contestado y bajo severo escrutinio internacional (1-10).

Una descomposición instantánea del problema podría incluir entre otros factores limitaciones de variada índole de su I+D, costes de la I+D crecientes con descenso de la innovación real (paradoja de la innovación), excesiva incertidumbre evitable al decidir autorizaciones, y un modelo regulatorio que no se ha adaptado a los avances científicos y sus variadas consecuencias pre y postautorización, como la autorización de nuevas moléculas a unos precios desorbitados respecto a sus beneficios nulos o marginales en relación con otras disponibles (1-12).

El modelo regulatorio vigente se caracteriza por ser binario: un nuevo medicamento se aprueba o no se aprueba. Su pleno significado se resume en la aporía *Evidence versus Access* y divide la vida de un medicamento en dos periodos (pre y postautorización), que se usarán aquí para analizar sus limitaciones y las soluciones propuestas y en curso con poco detalle por razones de espacio (11,13-17).

En este capítulo se describen las principales limitaciones del modelo regulatorio vigente de las tecnologías médicas, que explican, en parte, la reciente irrupción con fuerza, entre otras *innovaciones*, de los datos de la vida real (DVR o real world data). Se indica el lugar que los DVR ocupan en la intrincada reforma regulatoria en marcha en varios países y su justificación. No es posible entender cabalmente los DVR sin conocer el lugar que ocupan, el papel que desempeñan en dicha reforma ni los factores que han propiciado su desarrollo.

FASE PREVIA A LA AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

Carecemos de una estructura regulatoria conjunta en lo básico y congruente para todos los tipos de tecnologías médicas. Si esta estructura se valora como un todo, se observa la existencia de una *escalera regulatoria*, un gradiente descendiente de regulación. Los medicamentos se autorizan tras superar estándares de eficacia y seguridad severos, aunque con limitaciones y externalidades. Los aparatos médicos de tipo III, también, si bien en la práctica los estándares que los regulan son menos exigentes y su cumplimiento, deficiente. Las pruebas diagnósticas no se someten a estándares de este tipo, y las innovaciones quirúrgicas apenas están reguladas (16,18). Este capítulo se centrará exclusivamente en los medicamentos.

En la bibliografía se han descrito con detalle las principales deficiencias en el diseño, la realización, el análisis y la notificación de resultados de los

ensayos clínicos en fase I, II, III y IV. Trasciende los objetivos y la extensión de este capítulo analizarlos pormenorizadamente, pero el lector encontrará esta información en la bibliografía incluida (18-32).

Una fracción importante de la ineficiencia y los excesivos costes de la I+D es atribuible a la tasa de fracaso en el desarrollo de los medicamentos: alrededor del 50% de las nuevas moléculas, sobre todo en cáncer y neurología, no alcanzan el mercado debido, entre otras muchas causas, a la incapacidad de demostrar la prueba del concepto (*proof-of-concept*) en fases I y II, la obtención de resultados farmacodinámicos (modo de acción) y farmacocinéticos (por ej., curvas de dosis respuesta completas) insuficientes, la progresión a fase III con resultados en fase II insuficientes, que solo muestran beneficio marginal o equivalencia, la suposición errónea de que los mecanismos de acción y las dianas para una enfermedad son extrapolables a otras, o el fallo en demostrar en ensayos pivotaes de superioridad eficacia y seguridad frente a placebo, un nuevo tratamiento o un control activo. (13,14,19-25,31,32).

En torno a la decisión de autorización gravitan tres tipos de errores regulatorios vinculados con distintos grados de tolerancia a la incertidumbre: I (aprobar tempranamente un medicamento que a la postre resulta no ser eficaz o seguro o que, siendo eficaz en cierta medida, su balance riesgo/beneficio es inadecuado), II (retrasar su aprobación aunque pueda demostrarse posteriormente que es eficaz y seguro, privando así de su beneficio a los pacientes o retrasándolo), y III (los costes de oportunidad asociados con la renuencia a aceptar el dintel de incertidumbre vinculado con dichos errores). La relación entre beneficios y los distintos grados de tolerancia y aversión al riesgo, así como la incertidumbre de productores, reguladores y clínicos, definen una función de eficiencia. Los análisis del valor de la información pueden ayudar a reducir dicha incertidumbre y aportar información útil en la toma de decisiones de aprobación, pero apenas se realizan. (3,12,17, 33-38).

POSTAUTORIZACIÓN

Varias son las consecuencias y los retos que plantean las limitaciones señaladas en la fase previa a la autorización de medicamentos. Lo ejemplifican la brecha entre eficacia y efectividad y entre eficacia y seguridad absolutas y relativas, la débil vigilancia farmacológica postcomercialización, los efectos de extensión y sustitución inadecuados, incluido el abuso del uso compasivo y fuera de ficha técnica, la disparidad entre los criterios de autorización y reembolso, y los estándares de eficacia y seguridad y de rendimiento diferentes entre reguladores, por un lado, y financiadores, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), clínicos y pacientes por otro. Todo ello exige trabajo conjunto e intensa coordinación entre todos estos agentes implicados. Sus distintas necesidades de información para la naturaleza diferente de sus decisiones deben satisfacerse (12,39-44).

SOLUCIONES PARCIALES ADOPTADAS

La bibliografía sobre las medidas específicas que han de introducirse y se han adoptado para mejorar las deficiencias señaladas de los ensayos clínicos en cada una de sus distintas fases es profusa y también escapa del objetivo de este capítulo y puede consultarse (19-32).

Actualmente ya existen esquemas y modelos de regulación del acceso a los medicamentos, de evaluación y de reembolso implantados hace años, otros de reciente introducción y otros en fase de desarrollo –algunos de ellos adaptativos– tales como la revisión prioritaria (*priority review*), la vía rápida de designación (*fast track designation*), el acceso temprano (*early access*), la aprobación acelerada (*accelerated approval*), la revisión paralela (*parallel review*), aprobaciones condicionales (como la limitada a un subgrupo de pacientes y posteriormente ampliada con nuevas evidencias o *staggered approval*) o los contratos de riesgo compartido. Si bien han demostrado ser

útiles, también se muestran como aproximaciones parciales y parcheadas al problema, como señalan numerosas publicaciones en que se describen las aplicadas en Estados Unidos (varias concebidas en la FDA y el MIT), Canadá, la Unión Europea en conjunto, o Singapur, muy bien resumidas en la bibliografía.

A esta larga lista se añade la promoción de elementos integrantes de la efectividad comparada, la big data y la RWD –consideradas como acciones insuficientemente integradas en el conjunto de actuaciones– y los esquemas de reembolso condicionados (*coverage with evidence development, patient access schemes*).

El corolario es que la situación del régimen regulatorio actual demanda su reforma sistémica, en todas sus aristas y con todos sus actores (11,12,16,45). Para que un gobierno vele por el interés público debe protegerlo de los fallos del mercado y defender los valores sociales. La paresia regulatoria es un incumplimiento socialmente inaceptable de este principio.

SOLUCIONES DEFINITIVAS PROPUESTAS Y EN MARCHA

La lista de soluciones propuestas es abultada a ambos lados del Atlántico y en algunos países de Asia. Aquí se resumen por los denominadores comunes que comparten dos de las más importantes desplegadas en la Unión Europea (en estrecha colaboración en numerosas iniciativas con instituciones de los Estados Unidos como la FDA y el MIT): las de la Innovative Medicine Initiative (IMI) –una colaboración europea público-privada) –y la de la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, ambas encaminadas a aportar información científica a las agencias regulatorias y de ETS para superar los obstáculos que explican la baja eficiencia de la I+D+i de los medicamentos y estimular así una innovación congruente con los intereses sociales (1,2,43).

Entre los objetivos que orquestan los proyectos en marcha a ambos lados del Atlántico sobresalen los siguientes, enumerados en conjunto y a modo de síntesis (1,2,3,6,11,12,16,46-52):

- Superar las deficiencias metodológicas de los diseños experimentales y emplear nuevos diseños eficientes y otros infrautilizados (adaptativos, *basket*, *umbrella*, *step-wedged*, *multiestratificados*, *early scape*, *n-de-1*), para reducir la incertidumbre.
- Mejorar la información que se obtiene sobre seguridad en ensayos clínicos en todas sus fases, a tenor de las deficiencias señaladas anteriormente (incluidos la de los estudios de PK/PD) y utilizar los métodos de valoración cuantitativa de la relación riesgo/beneficio (*quantitative risk-benefit assessment* o *RBA*) y los dinteles de tolerancia de riesgos (*tolerability of risk thresholds*). Con este fin se han impulsado numerosos subproyectos, como los de mejora de la validación y calificación de biomarcadores, predicción de perfiles toxicológicos mediante modelos *in silico*, empleo de más y mejores métodos cuantitativos de análisis estadístico en la evaluación de la seguridad en ensayos clínicos, refuerzo de la aplicación de la farmacoepidemiología, fortalecimiento de la formación o la incorporación de los resultados notificados por los pacientes (*Patient Reported Outcomes*). (El proyecto PROTECT, incluido en el IMI, se desarrolló con estas finalidades).
- Estratificar a los pacientes, desarrollar una nueva taxonomía de las enfermedades a partir de los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares etiopatológicos subyacentes —no en los signos y síntomas— y avanzar así en la medicina estratificada.
- Establecer y asumir dinteles de incertidumbre razonables, incorporar los costes de oportunidad de los errores tipo I y II en el desarrollo de estándares de evidencia y criterios de decisión, así como sus costes de oportunidad.
- Potenciar la aplicación de nuevos métodos y herramientas para obtener información sobre efectividad y seguridad postcomercialización, esto es en condiciones de uso clínico reales: DVR, el nutrido arsenal

metodológico que ofrece la efectividad comparada y la información que brindan las agencias de ETS para la toma de decisiones de reembolso. Facilitar, asimismo, el uso de sistemas de aprendizaje rápido disponibles (*rapid learning systems*).

- Preservar la ética de todas estas actuaciones y la integridad de los datos y promover decisivamente el desarrollo de los medicamentos a escala mundial de forma armonizada en lo relativo a métodos, prácticas regulatorias, manufacturación, como se insta en la International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).
- Armonizar los criterios de autorización de nuevos medicamentos con los de fijación de precios y de reembolso con miras a reducir su heterogeneidad, sus incongruencias y reducir la brecha entre necesidades de información de reguladores, financiadores y agencias de ETS.
- Reformar en profundidad el modelo regulatorio vigente mediante la implantación de las *trayectorias adaptativas* como nuevo esquema de regulación y autorización capaz de superar los escollos mencionados que han convertido en obsoleta e ineficiente la regulación vigente.

TRAYECTORIAS ADAPTATIVAS

Estas trayectorias (TA) han recibido diferentes denominaciones (*staggered approval, progressive licensing, adaptive licensing*) y su definición más aceptada es la formalizada por la colaboración multipartita New Drug Development Paradigm (NEWDIGS) del MIT (3,12,13,17): *Adaptive licensing is a prospectively planned, flexible approach to regulation of drugs and biologics. Through iterative phases of evidence gathering to reduce uncertainties followed by regulatory evaluation and license adaptation, AL seeks to maximize the positive impact of new drugs on public health by balancing timely access for patients with the need to assess and to provide adequate evolving information on benefits and harms so that better informed patient care decisions can be made.*

La esencia de las TA es maximizar los beneficios de los nuevos medicamentos en la salud pública preservando el equilibrio entre el acceso oportuno de los pacientes a ellos y la necesidad de disponer progresivamente de información adecuada y precisa sobre su eficacia, efectividad y seguridad (EMA2). Sus *conditio sine qua non* son que la autorización inicial del medicamento se circunscriba a un subgrupo muy específico de pacientes, que éste sea prescrito por un número al inicio reducido de médicos —seleccionados dependiendo de las características del tratamiento— y las necesidades específicas de información, así como asumir que la aprobación inicial no es sólo temprana sino condicional (3,12-15,17).

Según la EMA, los criterios empleados para identificar un medicamento candidato para las TA son: tener un plan para su desarrollo iterativo (extensión gradual de la población diana y paulatina reducción de la incertidumbre sobre su eficacia y seguridad tras la autorización inicial) y capacidad para vincularse con la ETS y la monitorización postautorización mediante estudios de efectividad comparada para complementar la información limitada brindada por ensayos clínicos e informar las decisiones de precio, financiación y cobertura. Y sus supuestos de partida, que se producirá información sobre eficacia y seguridad, que es posible restringir el uso de los aprobados, que todos los agentes aceptarán las reglas del nuevo juego regulatorio, y que el peso de la prueba se desplaza al regulador cuando los ensayos no son concluyentes (13-15,53).

Bajo el palio de las TA se perfilan fundamentalmente dos escenarios. Primero, el medicamento se aprueba para un subgrupo de pacientes muy seleccionado, con necesidad perentoria del tratamiento y, a medida que se recaba más información postautorización, se amplían las indicaciones a otros subgrupos. Aquí los DVR desempeñan un papel crucial. Se supone que la cantidad de información necesaria para una autorización inicial de un medicamento para tratar una enfermedad que amenazala vida del paciente sea considerablemente menor que para otro con beneficios incrementales o marginales respecto a tratamientos disponibles.

Segundo, a causa de la limitada evidencia, el medicamento se aprueba condicionalmente con la obligación de realizar estudios para obtener nueva información (a menudo con variables sustitutas). Es decir, el tipo de autorización decidida (completa, condicional (selectiva), bajo circunstancias excepcionales) se establece caso por caso en función del nivel de evidencia disponible en cada momento. Lo mismo se propone para fijación de precios y reembolsos (*adaptive pricing and reimbursement*) (3,11,14,15).

Las TA imponen un cambio estructural de gran calado en el ciclo de vida de un medicamento, desde el descubrimiento de una nueva molécula con potencial terapéutico, su desarrollo, aprobación, la fijación de su precio, su reembolso y su retirada del mercado. No se pretende instalar más herramientas regulatorias, sino integrar, coordinar y optimizar las existentes. Los nuevos modelos integradores con los cuales se intenta facilitar el acceso temprano garantizando la generación de información postautorización se están concretando en la Unión Europea bajo el nombre de *Medicine Adaptive Pathways to Patient* (MAPPs) y en otros países, como los Estados Unidos, con cuya FDA la EMA coordinada actuaciones. En la fase en que se encuentra actualmente el IMI se está dando un espaldarazo regulatorio y financiero fuerte a la implantación del MAPPs (1,2).

Diversos factores están espoleando el diseño, el pilotaje y la implantación de TA con el propósito de alcanzar objetivos y garantizar actuaciones como las que se enumeran seguidamente, que han de considerarse junto con los enumerados anteriormente (3,11,16-18,43,53-61):

- Asumir definitivamente que la regulación de los medicamentos no es binaria sino que debe actuar en un continuum. La finalidad de cada etapa es reducir la incertidumbre (especialmente la asociada con variables sustitutas), con el acuerdo entre todos los agentes sobre los umbrales concretos de información específica que debe generarse prospectivamente sobre sus riesgos y beneficios.

- No olvidar que los ensayos clínicos utilizan como unidad de análisis un grupo y, por tanto, aportan información con medidas de tendencia central, lo cual obliga a superar, con métodos cuantitativos disponibles, la deficiente capacidad predictiva de respuesta individual a los tratamientos.
- Aceptar en cada etapa dinteles de incertidumbre razonables respecto a la eficacia (efectividad) y seguridad de los medicamentos (*threshold approach*).
- Mejorar notablemente la comunicación sobre su eficacia (efectividad) y seguridad en el decurso de todo el proceso a todos los agentes y especialmente a la sociedad.
- Aumentar considerablemente el cumplimiento de las indicaciones, al principio, en subgrupos pequeños de pacientes y, posteriormente, en los que se vayan ampliando, minimizando la probabilidad de uso fuera de ficha técnica y otros efectos de extensión de tratamiento que violen las indicaciones aprobadas.
- Velar por el control estricto de las indicaciones y la prescripción, previendo que las restricciones necesarias serán más numerosas y específicas, que requerirán sistemas de información versátiles y considerables recursos adicionales a los actuales.
- Desplegar, como requisito esencial, un sistema de generación de evidencias de efectividad y seguridad postautorización potenciando el contexto de la efectividad comparada, avanzando en el desarrollo y el uso de sistemas de DVR y mediante la realización de estudios de efectividad comparada (ensayos pragmáticos y estudios observacionales con suficiente potencia para detectar la magnitud de efectos prefijada, lidiar con variables de confusión y otras amenazas a la validez de los estudios en condiciones de práctica médica real), y medidas metodológicas adecuadas (por ej., variables de resultado final en lugar de sustitutas, ampliación de indicaciones en pacientes que puedan beneficiarse, reducción de la amplitud de los intervalos de confianza aceptables respecto a los utilizados en ensayos de superioridad y no inferioridad preautorización, mejora de la capacidad predictiva de efectos a escala individual).

- Incluir y aplicar estándares específicos para el desarrollo de tratamientos combinados y de medicamentos y biomarcadores de distinta naturaleza (*co-development*).
- Asegurar que fabricantes, reguladores y financiadores, clínicos y pacientes participen en el diseño y despliegue de los esquemas de autorización.
- Garantizar la necesaria versatilidad de las trayectorias adaptativas, puesto que en unos casos la regulación supondrá una modificación incremental y en otros, cambios transformadores de todo el proceso pre y postautorización.
- Establecer mecanismos de fijación dinámica del precio del medicamento en las primeras etapas de la TA en dependencia del conocimiento existente sobre su eficacia y seguridad y adaptar los esquemas de reembolso a estos nuevos principios. Los esquemas de reembolso han de ser congruentes con la disponibilidad de información y la utilización de los medicamentos y adaptarse a los cambios de estos dos últimos factores (reembolso adaptativo o *adaptive reimbursement*).
- Valorar las repercusiones de la implantación del nuevo modelo en la estructura de los incentivos a la innovación (duración de patentes y exclusividad de mercado) e introducir los cambios y reformas necesarias para alinearlos con las preferencias sociales.
- Incorporar como constante del modelo que los medicamentos cuya efectividad o seguridad resulten ser a la postre iguales o menores que las esperadas o sus riesgos superen sus beneficios deben dejar de ser reembolsados y, en su caso, retirados del mercado.
- Dotar a las TA de suficiente versatilidad para adaptarse a las características distintivas de los medicamentos, aparatos médicos, pruebas diagnósticas e innovaciones quirúrgicas.
- Consolidar el diálogo temprano multipartito.
- Evaluar la efectividad de las medidas, proyectos y actuaciones que se implanten para instalar el modelo de las TA. Algunos análisis de coste-efectividad de reformas regulatorias puntuales muestran la conveniencia y la utilidad de evaluar su eficiencia y aprovechar la información que brindan para introducir correcciones.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de los problemas regulatorios actuales y sus consecuencias en la salud pública es más que aceptable. No escasean las medidas de mejora propuestas, sean parciales o globales. Queda claro que la solución debe ser estructural, sistémica y multifacética, y que requiere muchos recursos de distinta índole, incluidos cambios de comportamiento de los agentes destinados a asentar el diálogo y la colaboración multipartito, y apoyo político palmario y constante. Estos recursos pueden ser mayores cuando muchas decisiones deben tomarse para medicamentos individualmente. Laten y deben latir con fuerza la cautela y la incertidumbre sobre la viabilidad y la eficiencia de los numerosos procesos que deben desarrollarse, sin olvidar las modificaciones necesarias de los incentivos a la innovación teniendo muy en cuenta las presiones y urgencias que parten de y recaen en todos los agentes. Unos requisitos regulatorios serán más laxos; otros, mucho más severos. Las cargas de evaluación, vigilancia y control postcomercialización aumentarán considerablemente. La senda está marcada. Cualquier previsión debe acompañarse de sus “errores estándar”. Si la regulación no preserva la salud pública carece de valor.

REFERENCIAS

1. Goldman M, Seigneuret N, Eichler HG. The Innovative Medicines Initiative: an engine for regulatory science. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 1-2.
2. Goldman M. The innovative medicines initiative: a European response to the innovation challenge. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 418-25.
3. Eichler HG, Baird LG, Barker R, et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97: 234-46.
4. Howard DH. Realigning incentives for developing and pricing new anticancer treatments. *JAMA* 2011; 305: 2347-8.

5. Light DW, Lexchin J. Why do cancer drugs get such an easy ride? *BMJ* 2015; 350: h2068.
6. Gaspar R, Aksu B, Cuine A, et al. Towards a European strategy for medicines research (2014-2020): The EUFEPS position paper on Horizon 2020. *Eur J Pharm Sci* 2012; 47: 979-87.
7. Lanthier M, Miller KL, Nardinelli C, et al. An improved approach to measuring drug innovation finds steady rates of First-in-class pharmaceuticals, 1987-2011. *Health Aff* 2013; 32: 1433-9.
8. Robinson JC. Biomedical innovation in the era of health care spending constraints. *Health Aff* 2015; 34: 203-8.
9. Miller KL, Lanthier M. Innovation in biologic new molecular entities: 1986-2014. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 83.
10. Towse A, Garrison L. Economic incentives for evidence generation: Promoting an efficient path to personalized medicine. *Value Health* 2013; 16: 539-43.
11. Eichler HG, Oye K, Baird LG, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 426-37.
12. Baird LG, Banken R, Eichler HG, et al. Accelerated access to innovative medicines for patients in need. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 559-71.
13. Woodcock J. Evidence vs. access: can twenty-first-century drug regulation refine the tradeoffs? *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 378-80.
14. European Medicines Agency. Pilot project on adaptive licensing. London: EMA; 2014.
15. European Medicines Agency. Adaptive pathways to patients: report on the initial experience of the pilot project. London: EMA; 2014.
16. Campillo-Artero C. Regaining HTA from oblivion: Improving and integrating the regulation of drugs, devices, diagnostics and surgical innovations. In: Del Llano-Señaris J, Campillo-Artero C, Dir). *Health technology assessment and health policy today: a multifaceted view of their unstable crossroads*. Barcelona: Springer Verlag Health Care; 2014.
17. Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, et al. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 818-26.

18. Campillo-Artero C. A full-fledged overhaul is needed for a risk and value-based regulation of medical devices in Europe. *Health Pol* 2013; 113: 338-44.
19. Yordanov Y, Dechartres A, Porcher R, et al. Avoidable waste of research related to inadequate methods in clinical trials. *BMJ* 2015; 350: h809.
20. Van den Bogert CA, Cohen AF. Need for a proactive and structured approach to risk analysis when designing phase I trials. *BMJ* 2015; 351: h3899.
21. Kimmelman J. The secret realm of phase I trials in healthy volunteers. *BMJ* 2015; 350: h3444.
22. Arrowsmith J. Phase III and submission failures: 2007-2010. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 1.
23. Mullard A. Regulators and industry tackle dose-finding issues. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 371-2.
24. Ioannidis JPA. Clinical trials: what a waste. *BMJ* 2014; 349: g7089.
25. Newton PN, Schellenberg D, Ashley EA, et al. Quality assurance of drugs used in clinical trials: proposal for adapting guidelines. *BMJ* 2015; 350: h602.
26. Jones CW, Handler L, Crowell KE, et al. Non-publication of large randomized clinical trials: cross-sectional analysis. *BMJ* 2013; 347: f6104.
27. Saini P, Loke YK, Gamble C, et al. Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ* 2014; 349: g6501.
28. Khozin S, Jarrow JP, Pazdur R. Why do oncology drugs fail to gain US regulatory approval? *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 450-1.
29. Reeves BC. Reporting of harms in systematic reviews and their primary studies. *BMJ* 2014; 349: g6819.
30. Putzeist M, Mantel-Teeuwisse AK, Aronsson Bo. Factors influencing non-approval of new drugs in Europe. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 903-4.
31. Borden EC, Dowlati A. Phase I trials of targeted anticancer drugs: a need to refocus. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 889-90.

32. Papoian T, Chiu HJ, Elayan I. Secondary pharmacology data to assess potential off-target activity of new drugs: a regulatory perspective. *Nat Revs Drug Disc* 2015; 14. doi: 10.1038/nrd3845-c1.
33. Eichler HG, Bloechl-Daum B, Abadie E, et al. Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nature* 2010; 9: 277-91.
34. Eichler HG, Thomson A, Eichler I, et al. Assessing the relative efficacy of new drugs: an emerging opportunity. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 443-4.
35. Bauer P, König F. The risks of methodology aversion in drug regulation. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 317-8.
36. Eichler HG, Bloechl-Daum B, Breckenridge A, et al. The risks aversion in drug regulation. *Nat Rev Drug Discover* 2013; 12: 907-16.
37. McKenna C, Claxton K. Addressing adoption and research design decisions simultaneously: the role of value of sample information analysis. *Med Dec Making* 2011. doi: 10.1177/0272989X11399921.
38. Eckermann S, Willan AR. Expected value of information and decision making in HTA. *Health Econ* 2007; 16: 195-209.
39. Messner DA, Tunis SR. Current and future state of FDA-CMS parallel reviews. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 383-5.
40. Barratt RA, Bowens SL, McCune SK, et al. The Critical Path Initiative: Leveraging Collaborations to enhance regulatory science. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 380-3.
41. Backhouse ME, Wonder M, Hornby E, et al. Early dialogue between the developers of new technologies and pricing and reimbursement agencies: A pilot study. *Value Health* 2011; 14: 608-15.
42. Köhler M, Haag S, Biester K. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. 2015; 350: h796.
43. Husereau D, Henshall C, Jivraj J. Adaptive approaches to licensing, health technology assessment, and introduction of drugs and devices. *Int J Health Technol Assessment Health Care* 2014; 30: 241-9.

44. Tsoi B, Masucci L, Campbell K, et al. Harmonization of reimbursement and regulatory approval processes: a systematic review of international experiences. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013; 14: 497-511.
45. Massachusetts Institute of Technology. "NEWDIGS", New Drug Development ParadIGMs. Boston, MA: Center for Biological Innovation, MIT; 2010.
46. Guo JJ, Pandey S, Doyle J, et al. A review of quantitative benefit-risk methodology project for assessing drug safety and efficacy-report of the ISPOR risk-benefit management working group. *Value Health* 2010; 13: 657-66.
47. European Medicines Agency. Benefit-risk methodology project. Work package 5 report: field tests. London: EMA; 2001.
48. Forda SR, Bergström R, Chlebus M, et al. Priorities for improving drug research, development and regulation. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 247-8.
49. Cornu C, Kassai B, Fisch R, et al. Experimental designs for small randomized clinical trials: an algorithm for choice. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 48.
50. Sleijfer S, Bogaerts J, Siu LL. Designing transformative clinical trials in the cancer genoma era. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1834-41.
51. Willyard C. "Basket studies" will hold intricate data for cancer drug approvals. *Nat Med* 2013; 19: 655.
52. Institute of Medicine. Implementing a National Cancer Trials System for the 21st Century: Second Workshop Summary. Washington, DC: National Academies Press; 2013.
53. Breckenridge A, Feldschreiber P, Gregor S, et al. Evolution of regulatory frameworks. *Nat Revs Drg Discover* 2011; 10: 3-4.
54. Bouvy JC, Ebberts HC, Schellekens H, Koopmanschap MA. The cost-effectiveness of perioric safety update reports for biologicals in Europe. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 433-42.
55. Bouvy JC, Koopmanschap MA, Shah RR, Schellekens H. The cost-effectiveness of drug regulation: The example of thorough QT/QTc studies. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 281-8.

56. Towse A, Garau M, Mohr P, Messner DA. Futurescapes: expectations in Europe for relative effectiveness for drugs in 2020. *J Comp Eff Res* 2015. (Epub ahead of print.)
57. Messner DA, Towse A, MOhr P, et al. The future of comparative effectiveness and relative efficacy of drugs: an international perspective. *J Comp Eff Res* 2015. (Epub ahead of print.)
58. Moloney R, Mohr P, Hawe E, et al. Pater perspectives on future acceptability of comparative effectiveness and relative effectiveness research. *Int J Technol Assess Health Care* 2015; 31: 90-8.
59. Mestre-Ferrándiz J, Deverka P, Pistollato M, et al. The current drug development paradigm: Responding to US and European demands for evidence of comparative effectiveness and relative effectiveness. London: Office of Health Economics; 2014.
60. Towse A, Ossa D, Veenstra D, et al. Understanding the economic value of molecular diagnostic tests: Case studies and lessons learned. *J Pers Med* 2013; 3: 288-305.
61. Garau M, Towse A, Garrison L, et al. Can and should value based pricing be applied to molecular diagnostics? London: Office of Health Economics; 2012.

6

PROTECCIÓN DE DATOS EN LOS ESTUDIOS DE DATOS DE LA VIDA REAL

Cristina Gómez Piqueras

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

El objetivo de este capítulo es facilitar el conocimiento de la normativa de protección de datos y su aplicación a los estudios con datos de la vida real.

Con carácter previo, he de señalar que está muy próxima la publicación del Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre Protección de Datos, que podría modificar la legislación actual vigente y que sería directamente aplicable (teniendo en cuenta el periodo transitorio) sin necesidad de trasponerlo a nuestro ordenamiento jurídico.

La legislación sobre protección de datos solo se aplica al tratamiento de datos personales, que son los que identifican o hacen identificable fácilmente a una persona (nombre, apellidos, imagen, voz). Serían datos personales identificables los que permitan identificar, directa o indirectamente, a una persona mediante cualquier información referida a su identidad física, fisiológica, psíquica, económica, cultural o social. Por ejemplo, si nos refiriéramos a “la auxiliar de enfermería que se contagió y ha sobrevivido al Ébola en España”; el DNI o número de historia clínica, junto con alguna otra información, etc., estaríamos hablando de datos identificables.

No se aplica la legislación de protección de datos a los datos anonimizados o disociados, que son los que no permiten identificar a una persona.

Se aplica solo a los datos de las personas físicas: personas vivas; no se aplica la norma a los fallecidos.

TRATAMIENTO DE DATOS DE SALUD Y CONSENTIMIENTO

En la normativa de protección de datos se hace referencia continua al tratamiento de los datos personales, que es la recogida, grabación, conservación, elaboración, modificación, consulta, utilización, modificación, cancelación, bloqueo, y cesión de datos. Por tanto, acceder a los datos de la historia clínica de un paciente supone un tratamiento de sus datos.

Los datos de salud son las informaciones concernientes a la salud pasada, presente y futura, física o mental, de un individuo. Tienen la consideración de datos especialmente protegidos y solo pueden ser objeto de tratamiento cuando una Ley así lo disponga o el afectado consienta expresamente. No obstante, podrán ser objeto de tratamiento estos datos de salud sin necesidad de consentimiento cuando sea necesario para la prevención o el diagnóstico médico, la prestación de asistencia sanitaria o tratamientos médicos, o la gestión de servicios sanitarios, siempre que este tratamiento lo realice un profesional sanitario sujeto al secreto profesional u otra persona sujeta asimismo a una obligación equivalente de secreto. También pueden ser objeto de tratamiento los datos de salud si es necesario para salvaguardar el interés vital del afectado o de otra persona, siempre que el afectado esté física o jurídicamente incapacitado para dar el consentimiento.

Si el estudio de los datos de la vida real se efectúa con la finalidad principal de mejorar la gestión de los servicios sanitarios por parte de cada centro, siendo analizados los datos, posteriormente, por las Consejerías de Salud pero ya disociados, no es necesario el consentimiento de los pacientes para

ese primer estudio en cada Centro de salud, hospital o consulta en la que se accederá a la información con los datos personales. Habremos de tener en consideración las matizaciones que aparecen en los apartados siguientes.

EXTRACCIÓN DE DATOS DE LA VIDA REAL

La mejora de la práctica clínica y del consumo de recursos por los pacientes, finalidad del tratamiento de los datos médicos de la vida real, tiene como objeto final el de prestar la mejor asistencia sanitaria, optimizando el coste económico y humano de los tratamientos farmacológicos y médicos. Es decir, conocer los datos de la vida real es una necesidad primordial para gestionar los servicios sanitarios y para prestar la mejor asistencia sanitaria.

Desde la perspectiva de la protección de datos, solo consideraremos la extracción u obtención primaria de los datos de las historias clínicas o de pacientes: cuando alguien accede a una historia clínica de un paciente, que contiene datos personales, para su estudio con datos de la vida real. Tras su obtención, se harán registros o ficheros que ya no contendrán datos personales identificativos y que podrán ser utilizados por profesionales para tomar las mejores decisiones en la prestación de asistencia sanitaria o en la gestión de los servicios sanitarios.

El acceso a los ficheros que contengan datos personales por parte de cualquier trabajador, está limitado al desarrollo de las funciones que tiene encomendadas. Aunque se tenga un perfil amplísimo de accesos (un médico que trabaje en las urgencias de un Hospital con perfil de acceso a todas las historias clínicas de los pacientes), estos accesos siempre tienen que estar justificados por la realización de una concreta función.

Todas las personas que acceden a datos de carácter personal están obligadas a guardar secreto sobre tales datos, obligación que subsistirá aun después de finalizar sus relaciones con el titular o responsable del fichero.

En el caso de los médicos que trabajan en un centro hospitalario o en su propia consulta privada, los accesos están justificados por la finalidad de prestar la asistencia médica requerida. La prestación de asistencia sanitaria también conlleva estudiar las historias de los pacientes para comprobar los tratamientos/fármacos que funcionan mejor. Lo que no se puede hacer es acceder a las historias clínicas con la finalidad de conocer la patología/evolución de un compañero del centro, de un conocido, familiar, etc. Si el acceso no está justificado, podrían iniciarse actuaciones sancionadoras por parte de la Agencia Española de Protección de Datos, por las autoridades sanitarias competentes, y por los Tribunales de la jurisdicción penal. La Sentencia de la Audiencia Provincial de Palma de Mallorca nº 20/15, de 16 de febrero de 2015, condena a un médico como autor de un delito de descubrimiento y revelación de secretos a dos años, seis meses y un día de privación de libertad, una multa e inhabilitación absoluta por seis años, por haber consultado las historias clínicas de cinco compañeros sin autorización y sin que mediara relación asistencial entre ellos.

La Agencia Española de Protección de Datos está recibiendo, en estos dos últimos años, denuncias de pacientes que sospechan que se han producido accesos indebidos a su historia clínica. Tras solicitar el registro de los accesos realizados a su historia clínica, denuncian a personal sanitario/administrativo concreto por tales accesos, indicando que se trata (en ocasiones) de su ex cónyuge/suegra, compañeros, etc. Por parte de la Agencia Española de Protección de Datos se inician actuaciones de investigación, requiriendo información a la Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma correspondiente sobre la legitimidad de esos accesos. Cuando la respuesta es que los accesos no se justifican por el desarrollo de sus funciones, se instruye un procedimiento sancionador o de apercibimiento a la persona física. Si el número de accesos es considerable (un médico que en un año accedió a la historia clínica de su ex esposa más de 500 veces sin justificación asistencial) se inicia también procedimiento de infracción de Administraciones Públicas a la Consejería responsable, por no auditar el cumplimiento de las medidas de seguridad por parte de sus empleados.

No es fácil detectar unos cuantos accesos indebidos, pero sí un número de accesos como el denunciado por un mismo médico que no trata a la paciente denunciante.

Asimismo, la LOPD habilita el tratamiento de los datos de salud (los incluidos en historias clínicas) sin contar con el consentimiento del afectado si la finalidad es la gestión de los servicios sanitarios. Sería justificable que el gerente o administrador del Centro (o personal con esas funciones) accediese a datos personales con tal finalidad. Por ejemplo, podría acceder a la documentación necesaria para hacer un fichero de tiempos/costes de hospitalización de pacientes con la misma patología y con diferentes tratamientos para verificar los más efectivos.

ESTUDIO CON DATOS DE LA VIDA REAL FACILITADOS POR EL PACIENTE A SU MÉDICO/CENTRO DONDE RECIBE TRATAMIENTO

Si un médico entrega a su paciente una encuesta, en la que constan sus datos personales, referida a la patología y el tratamiento que recibe con la finalidad de su estudio para mejorar la práctica clínica, fácilmente puede informarle del objeto de esa solicitud y de lo que se va a hacer con esos datos. La información puede ser verbal, salvo que se utilicen cuestionarios u otros impresos para la recogida de datos. Los datos que han de facilitarse son, de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la LOPD:

- La existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información. (Puede incluirse en el fichero de su historia clínica o en el fichero de gestión sanitaria).
- Carácter obligatorio o facultativo de su respuesta a las preguntas que les sean planteadas.
- Las consecuencias de la obtención de los datos o de la negativa a suministrarlos.

- La posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición.
- La identidad y dirección del responsable del tratamiento. (En general, será el propio centro sanitario).

No sería necesario el consentimiento del paciente (se entiende que consiente de forma expresa al rellenar la encuesta y que conoce la finalidad con la que se va a utilizar la información y sus datos), como no lo es cuando acude a una consulta médica para recibir asistencia sanitaria; pero si es obligatorio informarle de los apartados anteriores.

Si la recogida de la información entregada al paciente no incluye datos personales que le identifiquen o le hagan identificable, no sería necesario informarle de lo indicado anteriormente, ya que no es aplicable la normativa de protección de datos si se tratan datos anonimizados.

ESTUDIO DE DATOS DE LA VIDA REAL EXTRAÍDOS POR EL CENTRO DONDE RECIBE TRATAMIENTO UN PACIENTE

Como se ha venido indicando, el estudio de los datos de la vida real tiene como finalidad mejorar la gestión clínica y sanitaria (planificación y provisión de servicios, tratamientos más eficaces, menor coste a igual beneficio...) de los centros hospitalarios y de los profesionales. El resultado de los estudios se debe facilitar con datos anonimizados por parte de los Centros, Sociedades Científicas, Consejerías de Sanidad, etc. para su estudio y consulta por todos los interesados.

La principal vía de obtención de datos es la revisión de historias clínicas por parte del Centro Sanitario en que el afectado recibe asistencia médica y tiene su historia clínica. Podrá realizarse esta actividad de revisión de historias clínicas por un profesional sanitario o por cualquier otra persona del Centro que esté sujeta a secreto profesional. Cualquier trabajador que

realice un tratamiento de datos personales (médicos, enfermeras, auxiliares, celadores,...) tiene obligación de secreto sobre todos los datos a los que accede; obligación que subsistirá aún después de finalizar su relación laboral/contractual con el centro sanitario.

Por tanto, ese acceso a la historia clínica por parte de personal del Centro podrá realizarse sin requerir el consentimiento de los pacientes a cuya historia clínica se acceda con la finalidad del estudio de los datos de la vida real; esto es, para mejorar la gestión prestando la mejor asistencia sanitaria y los tratamientos médicos más efectivos al menor coste, tanto económico como personal del propio paciente.

Si cuando un paciente facilita sus datos, por primera vez, a un médico privado o a un centro sanitario se le informa conforme establece el artículo 5 de la LOPD, y, en particular, se le indica que “sus datos van a ser tratados para la prevención o el diagnóstico médico, la prestación de asistencia sanitaria o tratamiento médico o para gestionar los servicios sanitarios”, no sería necesario informarle nuevamente cuando se le solicite que rellene un cuestionario, o para acceder a su historia clínica y extraer la información que se requiera para el estudio.

OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN CON DATOS DE LA VIDA REAL POR PARTE DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS

La Agencia Española de Protección de Datos ha recibido a representantes de sociedades científicas que quieren elaborar una gran base de datos común para ser consultada por todos los profesionales interesados y con la finalidad de evaluar los tratamientos médicos, farmacológicos y hábitos en una patología concreta.

El medio más sencillo, para no incumplir la normativa de protección de datos y obtener el fin perseguido, es que cada médico colaborador

con la sociedad o una persona del centro sanitario responsable de las historias clínicas de las que se extraerán los datos necesarios, elabore una base de datos anonimizada para entregarla a la sociedad y que la sociedad la incluya en el fichero común; pero con un código de anonimización que le permita continuar añadiendo información de cada paciente, si se trata de un estudio prospectivo. Ese código solo será identificativo para el Centro o el médico que facilita la información, pero no para el resto de los profesionales que consulten la base de datos de la sociedad.

Si se trata de un estudio retrospectivo, sería más sencillo ya que no es preciso mantener la identificación de los pacientes. Se incluiría la información en el fichero común sin ningún dato personal ni código de anonimización. Aunque, si se estima conveniente para poder añadir nuevos campos o informaciones, podría hacerse como en los estudios prospectivos, manteniendo ese código de anonimización que solo permite identificar al paciente a su propio médico.

En una publicación científica en la que se incluye un artículo sobre una patología en general o sobre un caso concreto, sus autores han de tener las cautelas necesarias para que no se identifique de ninguna manera al paciente (salvo que el afectado haya consentido expresamente que se publique la información médica con sus datos personales. Por ejemplo, Pau Dones que ha realizado un vídeo informando de su diagnóstico, o famosos que comparten con los medios de comunicación sus enfermedades o tratamientos). En las bases de datos comunes es necesario aplicar los mismos criterios. La Agencia ha sancionado en dos ocasiones (PS/00417/2011) la publicación de un artículo científico en una revista, con edición en papel y en internet, en la que se incluía el diagnóstico y radiografías del denunciante con su nombre y apellidos. Fue un error puntual del sancionado, que lo reconoció; tenían un procedimiento para la disociación irreversible de los datos, anonimización, que en ese caso falló.

También se han archivado denuncias sobre este asunto porque la persona sobre la que trataba el artículo se reconocía a sí misma. Se entiende que no es suficiente para considerar que la persona es identificable cuando lo es solo para ella misma o su entorno más cercano. Asimismo, se archivó la denuncia de los padres de un niño con una enfermedad rara, cuyo ADN se publicaba en una Revista científica, porque el bebé había fallecido a los nueve meses y el artículo se publicó bastante tiempo después de su fallecimiento.

OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN CON DATOS DE LA VIDA REAL POR PARTE DE LAS CONSEJERÍAS DE SANIDAD

El personal de administración y gestión de los centros sanitarios sólo puede acceder a los datos de la historia clínica relacionados con sus propias funciones. Evidentemente, tanto el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, como las Consejerías de Sanidad, tienen las competencias de mejorar la asistencia sanitaria y gestionar los fondos públicos. Una forma de cumplir tal función es comprobar qué tratamientos son más eficaces y sostenibles desde el punto de vista económico. En ese marco, es utilísimo contar con datos reales lo más amplios posibles. Lo habitual es que trabajen con datos anonimizados, por lo que no sería preciso el cumplimiento de la normativa de protección de datos.

CONCLUSIÓN

La normativa de protección de datos nunca puede ser un freno para la investigación ni un límite a la utilización de la información sanitaria para la mejorar la práctica clínica y la gestión de los recursos sanitarios. Finalmente, estaremos cumpliendo en gran medida la normativa reguladora de protección de datos cuando utilicemos los datos de los pacientes de la misma forma que nos gustaría que usaran los nuestros.

2

APLICACIÓN DE LOS DATOS DE LA VIDA
REAL EN LA TOMA DE DECISIONES

1

LOS DATOS DE LA VIDA REAL EN LAS DECISIONES DE FINANCIACIÓN Y ACCESO AL MERCADO DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS

Carlos Lens Cabrera

La entrada de nuevos medicamentos en Terapéutica ha experimentado una evolución notoria desde finales del siglo XX al momento actual. Los legisladores de los países desarrollados han modificado los marcos normativos de modo que los resultados de la investigación clínica de nuevos fármacos se trasladen a la práctica clínica de forma rápida, permitiéndose así que las innovaciones estén a disposición de los pacientes con tan sólo un mínimo de datos preclínicos y clínicos.

Para hacer posible este fenómeno de acercamiento de la investigación clínica y la práctica médica era necesario abordar cambios normativos y así se hizo. El paquete legislativo de la Unión Europea, la denominada Revisión 2001, se concretó en la promulgación del Reglamento 729/2004 y la actualización de la Directiva 2001/83. La entrada en vigor de este elnco tuvo lugar el día 1 de mayo de 2004. Las modificaciones posteriores, procedentes del llamado Paquete Farmacéutico de la Unión Europea, cuya tramitación se inició en 2008, introdujeron cambios en materias tan relevantes como la farmacovigilancia y la prevención de entrada de medicamentos falsificados en la cadena legal de suministro pero no alteraron las directrices que rigen la evaluación de nuevos fármacos con carácter previo a su autorización de comercialización (1,2,3).

Las críticas a la Revisión 2001 fueron escasas. En la Comisión ENVI del Parlamento Europeo se recogió que la minoración en el número de pacientes que se pasaría a exigir para admitir a trámite un expediente de autorización conllevaría un incremento de riesgo debido a la posibilidad de que los efectos adversos de baja incidencia pasasen inadvertidos antes de que se produjera la comercialización de los nuevos medicamentos. Nada se citó sobre el escaso nivel de conocimiento sobre su eficacia real. La experiencia acumulada durante una década desde la entrada en vigor del nuevo marco normativo permite afirmar que son pocos los casos en los que los ensayos clínicos no han detectado efectos adversos que, de haber sido recogidos en la solicitud de autorización de comercialización, habrían resultado en una decisión diferente. Los mecanismos de ensayo preclínico y clínico han funcionado correctamente en lo que se refiere a los aspectos toxicológicos de los nuevos fármacos.

Al considerar la eficacia, la situación difiere. En memos del 20% de los medicamentos autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos el número de sujetos evaluables involucrados en los ensayos clínicos superó el millar. Para los medicamentos huérfanos esta cifra se situó en 200 o en menos en numerosos casos, y se encuentran ejemplos de menos de 100 sujetos evaluables. Si bien la eficiencia predictiva de los métodos bioestadísticos se ha elevado notablemente, ello no oculta la escasez de datos existente cuando el fármaco llega al mercado.

Un aspecto relevante es que son numerosos los nuevos fármacos que se autorizan para tratar enfermedades en las que las terapias existentes aportan resultados escasos o insuficientes. La apetencia por utilizar estos medicamentos es, por consiguiente, alta. En no pocos casos la disponibilidad comercial ha sido precedida de un esfuerzo de difusión en prensa lega que acrecienta la presión de demanda. El primer efecto es que el médico se encuentra con una herramienta terapéutica nueva de la que se sabe que es útil en una patología de difícil tratamiento pero que por sí sola no borra todos los interrogantes asociados a la enfermedad. Enfrente se sienta un paciente que demanda el último tratamiento porque está convencido que

lo más novedoso es lo mejor para su caso y que carece de conocimiento suficiente para valorar tanto el fármaco como la enfermedad. Adicionalmente, el médico ha de enfrentarse a un subsistema organizativo que ha de velar por la sostenibilidad del sistema sanitario –casi ninguno de los nuevos fármacos es más barato que los tratamientos preexistentes, a los que ha de desplazar-. En esta situación de presiones opuestas y de intereses encontrados es donde ha de efectuarse el acto médico.

Naturalmente, la situación es completamente distinta en el ámbito de la Medicina privada. En dicho entorno el médico prescribe con total libertad pero se encontrará, en la mayoría de los casos, con que su paciente no puede sufragar el tratamiento. En caso de aseguramiento privado la situación es intermedia entre la práctica completamente privada y la asistencia sanitaria financiada por un sistema nacional de salud.

La Economía de la Salud ha acudido en ayuda de médicos y sistemas nacionales de salud. Como primera aportación se ha registrado la entrada en escena de una nueva herramienta, la evaluación de tecnologías sanitarias, conocida en la literatura por sus siglas en inglés, HTA. De este modo se han desarrollado metodologías de análisis comparativo de gran utilidad. El balance incremental coste-efectividad, ICER, es un parámetro ampliamente utilizado para comparar el coste incremental de un nuevo fármaco contra el estándar de tratamiento preexistente en términos de coste-efectividad. El NICE lo utiliza rutinariamente y el IQWiG lo incorpora en sus trabajos de evaluación y revisión.

En España se dispone desde 2014 de una herramienta de inicio que orienta la comparación del nuevo fármaco hacia la práctica médica. Los informes de posicionamiento terapéutico (IPT) se elaboran en paralelo a la autorización de comercialización de los nuevos fármacos y, como su nombre indica, informan sobre el lugar que los nuevos medicamentos pueden ocupar en Terapéutica a la luz de los datos clínicos con los que se ha producido la autorización (4).

Un importante número de estas autorizaciones son condicionadas. Los titulares de estas autorizaciones se comprometen a aportar nuevos datos de modo que se pueda confirmar si los supuestos beneficios para los pacientes tratados se producen en la práctica clínica habitual o si, por el contrario, las inferencias y asunciones sobre las que se construyó la ficha técnica no se han visto confirmados por la realidad.

La observación de la evolución de las autorizaciones condicionadas muestra que se mantienen vigentes en su mayoría pero en ocasiones hay que adoptar medidas correctoras. En 2015 se plantea actuar en este sentido sobre una terapia avanzada que, tras varios años de autorización, no registra prácticamente utilización.

Es en este contexto, donde la realidad compuesta por un número relevante de innovaciones farmacéuticas con escaso bagaje clínico a sus espaldas y altos precios –principal barrera de acceso a estos nuevos tratamientos- se dan la mano con una demanda que por el momento no puede ser satisfecha pese a la disponibilidad de nuevas opciones de tratamiento. Irrumpen en el escenario un conjunto de herramientas de información de extrema potencia, los análisis y evaluaciones de datos procedentes de la vida real, DVR, y cabe preguntarse qué pueden aportar a las actividades asistenciales y, por extensión, qué papel han de jugar en los procesos de acceso de nuevos medicamentos al mercado.

Se trata de dos enfoques netamente diferentes. El primero recibe amplio tratamiento en otros capítulos de esta obra y no procede sino mencionar que tales herramientas ayudarán a reafirmar el posicionamiento terapéutico de cada fármaco disponible, tanto en lo referente a una enfermedad como a las valoraciones holísticas de un medicamento o clase terapéutica. No es ocioso señalar que, cuanto más y mejor se apliquen tales herramientas, más robusto será el conocimiento sobre el valor terapéutico de un medicamento y, como consecuencia, las innovaciones que en el futuro se presenten para tales indicaciones habrán de partir de dicho nivel de conocimiento y no

buscar vías de atajo para demostrar sus contribuciones a las necesidades clínicas no cubiertas.

Concretando, el análisis de los DVR a los procesos de acceso al mercado, procede considerar que es imposible aplicar tales análisis a fenómenos emergentes que, por su naturaleza, todavía no forman parte de la práctica médica habitual. Un ensayo clínico de fase II ha de planificarse, ejecutarse, coordinarse y valorarse con la metodología previamente establecida y no ha lugar a plantear análisis de DVR porque, a efectos de práctica clínica, tal medicamento no existe.

Diferente enfoque es que la investigación se fundamente en nuevo conocimiento que haya nacido de investigaciones epidemiológicas en las que se haya evidenciado que la patogenia de una enfermedad con tratamiento insuficiente se asocia con un perfil bioquímico sugerente de un defecto metabólico que, en investigaciones ad hoc, resulte en la identificación de una diana terapéutica y se abra camino para la investigación aplicada y transaccional. Tal ha sucedido en las pasadas tres décadas con la investigación de fármacos antivirales.

¿Significa esto que deba prescindirse de los análisis de DVR en las decisiones de acceso a mercado? No necesariamente. El regulador de procedimientos de precio y financiación se enfrenta a decisiones muy delicadas y sería necesario disponer, para soportar las mismas, de los resultados que aportan los métodos de exploración y valoración de DVR. Pero, hoy, se carece de tales datos en el momento de decisión.

Al igual que la Agencia Europea de Medicamentos en su emisión de informes favorables a autorizaciones condicionadas, el regulador de precio y financiación de nuevos medicamentos decide en ocasiones permitir el acceso a mercado de un nuevo medicamento sometándolo a ciertas restricciones. En España lo más frecuente es otorgar la autorización de financiación a la vez que se somete al nuevo medicamento a visado de

inspección. La legislación aplicable establece que el visado de inspección es la herramienta que garantiza que un medicamento se utiliza en una subpoblación bien definida de pacientes, y sólo en ella, dentro de las indicaciones recogidas en la ficha técnica del medicamento (5,6). Significa por tanto que se concede financiación pública de modo exclusivo para la indicación y subpoblación determinadas y que no cabe entender el medicamento financiado para toda la casuística. Hay que distinguir dos motivaciones diferentes para someter un medicamento a visado. En la primera, cuando se aplica dicha reserva singular a medicamentos clásicos como los tratamientos sintomáticos o los medicamentos de especial control médico, no puede calificarse simplemente al visado de inspección como herramienta de garantía que evite su sobreutilización porque subyacen la necesidad de controlar exhaustivamente la prescripción –caso de la clozapina– como la excepcionalidad –caso de los tratamientos sintomáticos–. En estos supuestos la utilización de técnicas de análisis de DVR presenta interés en tanto que proporcionan estudios retrospectivos, de gran utilidad en investigación epidemiológica.

La situación difiere cuando se somete a visado a un nuevo medicamento dispensable mediante receta médica. Estos casos exigen reevaluaciones periódicas y los sucesivos procedimientos se beneficiarían en gran medida si los solicitantes aportasen estudios con DVR. Se orientarían de este modo las decisiones del regulador en cuanto a mantener o modificar la exigencia de visado de inspección o de dejarla sin efecto.

De modo similar, los nuevos medicamentos que entran en financiación pública arrastran en el expediente una estimación de ventas y, en numerosas ocasiones, han de someterse a revisión a intervalos anuales. Si se articulasen mecanismos de provisión de DVR debidamente analizados, tales revisiones podrían efectuarse tanto desde la perspectiva económica como desde la clínica. El resultado de tales evaluaciones y su concreción en resoluciones de condiciones de precio y financiación tendrían un nivel de coherencia con la práctica médica y las necesidades clínicas muy superior al actual.

También en íntima relación están los procedimientos de evaluación previos a las decisiones de precio y financiación cuando se modifican las fichas técnicas por adición de nuevas indicaciones. En estos casos la ley exige el inicio de nuevos procedimientos de financiación específicos para la nueva indicación de modo que se cumpla el principio legal de que la financiación de medicamentos en el SNS es selectiva y no indiscriminada (5). En estos procedimientos se presta atención creciente a las cifras de consumo anteriores a la autorización de la nueva indicación, por lo que el proceso de evaluación se vería notablemente enriquecido si se aportasen los estudios en base a DVR sobre los resultados en las indicaciones primigenias de estos medicamentos.

En los últimos años se asiste al debate de una nueva modalidad de procedimiento de autorización de nuevos medicamentos en la que se adopta la metodología del tracto sucesivo, de modo que la vida administrativa del medicamento no se restringe a una decisión del todo o del nada en un momento determinado –algún farmacólogo ha asemejado el actual sistema al principio de Ferguson que regiría el mecanismo de acción de los anestésicos generales: actúa o no actúa, se autoriza o no-. La Agencia Europea de Medicamentos ha iniciado en 2014 un proyecto que intenta dar respuesta a la necesidad de compatibilizar el acceso de los pacientes a los nuevos medicamentos en el momento más oportuno a la vez que se toman en consideración las opiniones de otras partes involucradas en el proceso. Esta iniciativa se denomina licencia adaptativa (LA) (7).

La LA es un proyecto a construir de modo cooperativo en el que se trabaja de la forma habitual en la EMA. El Grupo de discusión de LA (ALDG, en inglés) inició su trabajo en 2014 y ha procesado varias decenas de solicitudes de empresas que desean acogerse al nuevo proceso. El procedimiento de LA se debe concretar en un programa de desarrollo que haga posible el acceso precoz al nuevo medicamento con las adecuadas garantías de seguridad. En los documentos recopilados por la agencia, así como en la estructura organizativa propuesta, se cuenta con los solicitantes, los reguladores,

estructuras de HTA y organizaciones de pacientes. Asimismo se hace mención a la utilización de DVR en el proceso.

La LA es una iniciativa interesante y acorde con los nuevos tiempos. Es indiscutible que los modelos imperantes en la segunda mitad del siglo XX –en la UE arrancan de la Directiva 65/65/CEE de la antigua Comunidad Económica Europea- deben dar paso a modelos más flexibles y adaptados a la realidad. Las grandes enfermedades del siglo XX están controladas en buena medida y en el siglo XXI el reto es dar respuesta a una plétora de enfermedades de menor incidencia y prevalencia que hasta ahora han quedado en segundo plano. Es necesario, por tanto, introducir cambios en los procesos de I+D y de evaluación administrativa para que se produzca la necesaria adaptación. En este sentido, la iniciativa de LA puede permitir la exploración de nuevos caminos. Algunos autores (8) han indicado recientemente la necesidad de progresar hacia la ruta adaptativa como estrategia ampliada de modo que se conciten los intereses generales y no sólo los de las empresas solicitantes y las organizaciones de pacientes).

Sin embargo, el procedimiento que diseña la LA adolece de ciertos puntos oscuros. El mecanismo propuesto se fundamenta en la confianza entre las partes presentes en el ALDG y todas deben actuar en coherencia con este principio. En síntesis, las partes deben ser transparentes y mostrar sus intereses desde el inicio. Ser transparente significa, entre otras cosas, dejar claro desde el inicio qué beneficios espera cada uno y en qué costes se incurre. Sin cumplir esta premisa será difícil avanzar no ya en el mecanismo de LA sino en cualquier otro.

Una vez mencionadas las dificultades que hay que superar en el cambio de paradigma que supone la entrada temprana de nuevos medicamentos en Terapéutica, se hace necesario revisar qué herramientas están disponibles para estos fines y si la tecnología actual puede aportar herramientas de apoyo.

Desde 2012 la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos –órgano colegiado del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para la fijación de los precios y condiciones de financiación de los medicamentos y productos sanitarios (9)- ha evidenciado la necesidad de seguir de cerca la evolución de los nuevos medicamentos introducidos en la financiación y que se caracterizan por estar indicados en patologías nicho y comercializarse a precios elevadísimos. Esta Comisión ha señalado la necesidad de establecer registros de pacientes para el proceso de seguimiento, a cuyo efecto debe observarse lo establecido en la normativa aplicable ya que no es posible tratar datos de carácter personal si no se respetan determinadas garantías (10). La irrupción de los nuevos tratamientos de hepatitis C y la fuerza mediática desplegada –no siempre utilizando mensajes veraces- propició una rápida actuación de los poderes públicos en España para facilitar el acceso de los pacientes a estos fármacos. Entre las actuaciones regulatorias hay que subrayar la creación de un registro de pacientes de hepatitis C tratados con los fármacos de más reciente introducción en la prestación farmacéutica del SNS (11). De este modo se podrá seguir la evolución clínica de los pacientes sometidos a tratamientos que son prometedores pero de los que se carece de información sólida a medio y largo plazo.

Ante la evidencia de registros de pacientes configurados de acuerdo al marco legal y dada la necesidad de disponer y evaluar los DVR procedentes de los mismos, al igual que para los casos de restricciones singulares y revisiones periódicas anteriormente señalados, cabe preguntarse si se dispone de herramientas tecnológicas para procesar las ingentes cantidades de datos bioquímicos, clínicos y epidemiológicos que se están generando día a día y que, de acuerdo con lo establecido tanto en las normas aplicables como en las resoluciones de financiación de los medicamentos involucrados, hay que estratificar, analizar y someter a procedimientos estadísticos de complejidad variable. La respuesta es afirmativa.

Es de esperar que las cantidades de datos a procesar excedan a los sistemas y metodologías tradicionales, concebidas para millones e incluso decenas

de millones de datos. Si se llega a potencias superiores a 109, entrando ya en terabytes o hexabytes, hay que acudir a las técnicas denominadas Big Data (12). Las cifras de datos transaccionales por día superan los 2 quintillones (10^{30}) y una importante fracción de esta masa de datos es de origen biomédico, lo que permite vislumbrar la necesidad de anticiparse al futuro y poner en juego herramientas matemáticas para explorar los datos que ilustrarán las decisiones médicas, regulatorias y económicas.

Entre los datos procesables por Big Data están los de las redes sociales, biométricos, genéticos, lecturas de diferentes orígenes, correos electrónicos, historias clínicas, telecomunicaciones y otros muchos. A efectos de Telemedicina, las tecnologías MtoM (transacciones entre dispositivos) tienen importancia capital, al igual que las notas de voz, correos y otros asociados a las telecomunicaciones. Las plataformas tipo Hadoop, inspirado en paradigmas de programación bien establecidas, están siendo bien recibidas en un mercado que comienza a entender la importancia de estas tecnologías.

La investigación implica analizar un número finito de datos. La actual proliferación de datos obliga a pensar en la infinitud y es por ello que las tecnologías Big Data han de irse incorporando progresivamente al procesamiento de los DVR.

La estructura de información existente hoy es diferente a la del pasado (12). El investigador y el decisor del siglo XXI han de capacitarse en el análisis de grandes cantidades de datos y los gestores públicos no serán una excepción. La flexibilidad será el elemento motor más demandado para articular políticas que den respuestas a las demandas sociales. En las prestaciones sanitarias deberá concederse atención a este fenómeno de forma creciente, lo que obligará a todos los interlocutores –pacientes, comunidad biomédica, empresas, reguladores, financiadores- a ejercicios de pragmatismo y solidaridad sin que por ello sea preciso renunciar a los intereses legítimos.

PALABRAS CLAVE

Licencia adaptativa

Procedimiento planificado y prospectivo de adaptación de un medicamento a las necesidades de los pacientes de modo que se maximice el impacto positivo para la salud pública a la vez que se equilibren el acceso temprano y la garantía de seguridad. La LA tiene como objetivo proporcionar al solicitante una guía para el desarrollo del medicamento de modo que se aprovechen al máximo las herramientas regulatorias, se utilicen estratégicamente los datos de vida real y se produzca un diálogo precoz de todas las partes involucradas.

REFERENCIAS

1. Reglamento 726/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.
2. Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
3. Directiva 2011/62/UE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio, que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, en lo relativo a la prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2015): Procedimiento de elaboración de informes de posicionamiento terapéutico (2015).
5. Real Decreto Legislativo 1/2015, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

6. Real Decreto 618/2007, de 11 de mayo, por el que se regula el procedimiento para el establecimiento mediante visado de reservas singulares a las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos, que regula el visado de inspección de medicamentos en el SNS.
7. Questions and answers following the initial experience of the Adaptive Licensing Pilot project.
8. Eichler, H-G, et al. (2015): *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 97, 3.
9. Real Decreto 200/2012, de organización y funciones del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad.
10. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
11. Orden SSI/1376/2015, de 29 de junio, por la que se modifica la Orden de 21 de julio de 1994, por la que se regulan los ficheros con datos de carácter 'personal gestionados por el Ministerio de Sanidad y Consumo.
12. IBM Development Work – Temas técnicos (2015).

2

UTILIZACIÓN DE DATOS DE LA VIDA REAL PARA EVALUAR LA UTILIZACIÓN DE RECURSOS Y LOS RESULTADOS EN SALUD

Xavier Badía Llach

IMPORTANCIA DE LA EVALUACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE RECURSOS Y LOS RESULTADOS EN SALUD

Tradicionalmente la aprobación de nuevos medicamentos y asignación de recursos entre terapias que abordan una misma necesidad no cubierta se ha basado, entre otros factores, en los resultados clínicos provenientes de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) (1). Los ECA han sido el procedimiento de referencia para generar evidencia sobre el producto, debido a la fuerte validez interna de su diseño y a la robustez de sus resultados (2). Sin embargo, la extrapolación de los resultados clínicos de los ECA a la vida real puede ser muy difícil y restrictiva, puesto que los pacientes han sido estrictamente seleccionados.

Hoy en día nadie discute que los datos de eficacia de los ECA deben complementarse con datos de efectividad (resultados obtenidos con un medicamento en condiciones reales de uso, en la práctica clínica real), si se quieren conocer los efectos terapéuticos reales y finales de los medicamentos (3). La utilización o gestión adecuada de los recursos sanitarios es un tema de creciente interés debido a diferentes factores; por un lado, la débil situación macroeconómica de los países desarrollados y la evolución demográfica de estos mismos, por otro, el rápido avance de la ciencia, que provee terapias

más específicas, más costosas y con beneficios clínicos que implican mayores complicaciones (4).

Esta complicación del escenario ha provocado la búsqueda de nuevos enfoques que permitan resolver la situación. Las investigaciones que abordan el uso o asignación de recursos sanitarios en función de los resultados en salud provistos por los tratamientos tanto desde el punto de vista de la población como desde el punto de vista del sistema sanitario, están sirviendo como herramienta para optimizar los algoritmos de tratamiento, mejorar los procesos asistenciales, respaldar las decisiones sobre financiación pública y dar soporte a la toma de decisiones clínicas (5).

EL MUNDO REAL: REAL WORLD DATA (RWD)

Los sistemas de información sanitaria son un universo en expansión, su avance ha hecho aumentar exponencialmente el volumen de información disponible. La correlación de bases de datos y el análisis estadístico son las herramientas clave para hacer aflorar la evidencia contenida en los resultados sanitarios de la práctica clínica real.

El motor que impulsa un estudio de estas características es siempre una red de bases de datos interrelacionadas. Las características que debe contener para obtener resultados adecuados dependerán del objetivo del estudio planteado pero hay unos rasgos universales que deben estar presentes (6):

- **Calidad de los datos:** obtenidos mediante metodología estandarizada acorde a la legislación.
- **Especificidad de los datos:** los datos deben ser específicos para la población objetivo y obtenidos mediante definiciones detalladas.
- **Volumen de datos:** el volumen de casos recogidos debe tener un tamaño suficiente para ser considerado representativo.

Los RWD pueden usarse para comparar múltiples estrategias clínicas, identificar los mejores resultados clínicos, identificar el uso de recursos y evaluar los servicios de salud (7). El uso eficaz de los RWD puede ayudar a demostrar y contrastar los resultados sanitarios de los tratamientos. La virtud de los RWD no es exclusivamente mostrar y consolidar los resultados sanitarios positivos que puede aportar un tratamiento determinado en la práctica clínica real, sino mostrar aquellos resultados negativos que quedan, en ocasiones, enmascarados por el diseño experimental de los ECAs.

Los RWD facilitan, en definitiva, la obtención de una visión amplia del algoritmo de tratamiento aplicado en la práctica clínica real y de sus resultados, permitiendo abordar diferentes métodos de ahorro de costes mediante la optimización de los sistemas o simplemente evitando incurrir en costes derivados de errores de prescripción o intervención.

Cada vez más las agencias evaluadoras y la administración demandan la verificación de los datos provenientes de ensayos aleatorizados para reducir la incertidumbre. De estos principios derivan los modelos de pago por resultados (8), fundamentados principalmente en la práctica clínica real.

USO DE RECURSOS Y RESULTADOS EN SALUD

Los estudios sobre el uso de recursos suelen medir principalmente parámetros relacionados con el presupuesto monetario, el personal sanitario, la infraestructura médica o la prescripción farmacéutica. Habitualmente se llevan a cabo para estimar el coste para el sistema nacional de salud (SNS) de la provisión de servicios sanitarios para una determinada enfermedad o grupo de enfermedades, y para valorar la situación socioeconómica y la calidad de vida del paciente.

Históricamente los datos de uso de recursos han estado asociados a bases de datos clínico-administrativas, que tienen como finalidad conocer el uso

de recursos asociado a cada actividad asistencial. Estos datos han sido de gran utilidad para la toma de decisiones gerencial, sin embargo, su utilidad para valorar los resultados en salud es muy limitada.

El gran paso adelante de la estrategia basada en la práctica clínica real, es relacionar el uso de recursos con la evolución de la enfermedad y en último término, con los resultados en salud. Es habitual que en último término, al uso de recursos obtenido se le apliquen los costes unitarios de las intervenciones, dando lugar a multitud de diseños de estudios de costes, y permitiendo establecer relaciones entre el aumento o disminución de costes y los resultados sanitarios obtenidos.

- **Costes relacionados con la enfermedad:** coste por manejo de patología, recursos empleados, coste-efectividad y coste-utilidad, costes totales, costes anuales por tratamiento, costes anuales por patología.
- **Uso de recursos en relación a la gravedad de la enfermedad.**
- **Coste por paciente.**
- **Coste y estancia media hospitalaria.**
- **Posibilidad de ahorro con ajuste de dosis o modificación de tratamiento mediante cambio de fármaco.**
- **Pautas de tratamiento.**
- **Preferencia/cumplimiento del tratamiento por el paciente.**
- **Experiencia internacional.**

En esta línea de pensamiento el National Institute for Health Research (NHS) británico inauguró recientemente un nuevo servicio de gestión de datos observacionales y de estudios intervencionistas –el Clinical Practice Research Datalink (CPRD)- este servicio opera conjuntamente con el National Institute for Health Research (NIHR) y el Health and Social Care Information Centre (HSCIC). Está dirigido a mejorar la metodología para relacionar los datos clínicos anónimos recogidos por el NHS con múltiples tipos de investigaciones observacionales, el objetivo es la obtención y

maximización de resultados clínicos y económicos que beneficien, optimicen y hagan sostenible el Sistema de Salud Público.

El CPRD se desarrollará gradualmente aumentando a lo largo del tiempo la recogida de datos sobre atención primaria y el número de bases de datos interrelacionadas, también vinculará datos de otros dominios como la Atención Social.

EXPERIENCIA ESPAÑOLA EN RWD

A nivel de España ha aumentado mucho el interés por la obtención este tipo de información. Sin embargo, el sector público a pesar de ser el “dueño” de los datos clínicos de los individuos, no consigue todavía optimizar las plataformas e infraestructuras técnicas para dar un uso adecuado a esta información.

Un ejemplo de iniciativa pionera en esta área a nivel nacional es el Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) (9). Este organismo nace con el objetivo de promover el desarrollo de investigaciones con el uso de datos procedentes de la historia clínica y otras bases de datos complementarias, siendo su principal función la generación de bases de datos fiables a partir de registros de la historia clínica electrónica de atención primaria. En la actualidad SIDIAP ya contiene información de la estación clínica de atención primaria (eCAP) de 274 equipos de atención primaria de Cataluña, abarcando un 80% de la población de la comunidad.

Varios estudios fundamentados en RWD ya se están llevando a cabo en España, no obstante, un ritmo inferior que el europeo. La información sobre los registros sanitarios existentes en nuestro país es escasa y poco accesible y esto dificulta su aprovechamiento. La única revisión recogiendo potenciales fuentes de RWD en España se realizó en 2004 dentro del Proyecto

“Análisis y Elaboración de los Procedimientos de Reconocimiento de Registros, Encuestas y Sistemas de Información de utilidad para el Sistema Nacional de Salud” (10).

Existen guías sobre el manejo, recolección y análisis de datos observacionales, sin embargo, no son siempre utilizadas (11,12). La falta de estándares dificulta la identificación de las mejores fuentes de RWD y crea incertidumbre sobre qué fuentes son consideradas apropiadas por las agencias reguladoras.

Otros obstáculos que deben ser resueltos son la conservación del anonimato o protección de datos de los pacientes así como el convencimiento de la utilidad de estos diseños a un sector de profesionales sanitarios reticentes a la introducción de nuevas técnicas.

Sin duda, la expansión y establecimiento definitivo de los RWD en España deberá nacer de un acuerdo a gran escala entre la industria, la administración y los pacientes.

APLICACIÓN DE LOS ESTUDIOS CON RWD EN ESPAÑA

Con el objetivo de ejemplificar el escenario español referente al desarrollo de investigaciones con el uso de datos procedentes de la práctica clínica real, se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos MEDES.

Se seleccionaron estudios realizados en España que relacionaran resultados sanitarios y uso de recursos. Adicionalmente, se filtraron según los siguientes criterios: estudios con 1.000 o más individuos para presentar el RWD como un enfoque, todavía en desarrollo, del “Big Data” centrado en el paciente; que fueran publicados durante los últimos 5 años con el objetivo de capturar las nuevas tendencias y metodologías.

Se excluyeron de la búsqueda los estudios farmacoeconómicos y los registros de enfermedades.

A continuación se describen las principales características de los estudios seleccionados (**Tabla 1**).

TABLA 1: ESTUDIOS EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL QUE RELACIONAN RESULTADOS SANITARIOS Y USO DE RECURSOS REALIZADOS EN ESPAÑA

Autor, Año	Diseño	Fuente de datos	Patología muestral	Tamaño centros	Nº	Fuente de financiación
Mas N, 2015 (13)	Observacional prospectivo	Registro ENVIN-HELICS	Cualquier patología durante estancia en urgencias	138.999	188	Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad Aventis, Novartis y Pfizer
Sicras Mainar A, 2015 (14)	Observacional retrospectivo	Historias clínicas informatizadas de pacientes en régimen ambulatorio (OMI-AP, Stacks CIS) y hospitalario (GesDohc, Cibal Sistemas)	Insuficiencia cardíaca (IC)	1.600	8	Novartis
Caballero Martínez F, 2014 (15)	Observacional retrospectivo	Historias clínicas informatizadas de pacientes del Servicio Madrileño de Salud (OMI-AP)	Trastornos depresivos	22.795	ND	ND

ND: no descrito

TABLA 1: ESTUDIOS EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL QUE RELACIONAN RESULTADOS SANITARIOS Y USO DE RECURSOS REALIZADOS EN ESPAÑA
(continuación)

Autor, Año	Diseño	Fuente de datos	Patología muestral	Tamaño centros	Nº	Fuente de financiación
Sicras Mainar A, 2014 (16)	Observacional retrospectivo	Historias clínicas informatizadas de pacientes	EPOC	1.210	7	GlaxoSmith-Kline
Lozano Serrano C, 2014 (17)	Observacional prospectivo	Registro del propio estudio	Trastorno mental diagnosticable	1.187	1	ND
Sicras Mainar A, 2013 (18)	Observacional prospectivo	Registro del propio estudio	Gota	3.130	8	ND
Jovani V, 2012 (19)	Observacional transversal	Historias clínicas informatizadas de pacientes + Registro del propio estudio	Espondiloartritis	1.168	46	Abbott
Sicras Mainar A, 2012 (20)	Observacional retrospectivo	Historias clínicas informatizadas de pacientes	Neuralgia postherpética	1.506	7	ND
Falces C, 2011 (21)	Observacional Transversal	Historias clínicas informatizadas de pacientes + Registro del propio estudio	Cardiopatías	3.194	7	ND

ND: no descrito

Se incluyeron un total de 9 estudios en la presente revisión, las tendencias identificadas se muestran a continuación:

Diseño experimental. El tipo de diseño utilizado fue heterogéneo, identificándose entre la muestra recogida: diseños observacionales retrospectivos (45%), observacionales prospectivos (33 %) y diseños observacionales transversales (22%).

Fuentes de datos. Las fuentes de datos fueron de orígenes diversos pero hubo unas tendencias bien delineadas asociadas al tipo de diseño del estudio. Todos los estudios obtuvieron información de la historia clínica del paciente. Los estudios observacionales retrospectivos utilizaron, en su totalidad, registros médicos informatizados de pacientes ya existentes mientras que los estudios observacionales prospectivos utilizaron datos de registros iniciados por el propio estudio.

Los datos sobre el uso de recursos siempre se obtuvieron de la historia clínica electrónica, de los registros de intervenciones de los centros y de entrevistas o encuestas a los pacientes.

Tamaño muestral. El tamaño muestral fue variable [1.168 - 138.999], sin embargo, se encontró una clara correlación entre el tamaño muestral y el tipo de enfermedad, como es lógico, enfermedades menos prevalentes presentaron una mayor dificultad para incluir pacientes en registros y estudios.

Es necesario mencionar que el número de individuos seleccionados también es dependiente de los recursos económicos asignados para realización del estudio.

Financiación. Los estudios analizados fueron financiados en su mayoría por la industria farmacéutica, únicamente una investigación se financió con la ayuda de fondos públicos.

RESULTADOS EN SALUD Y PARÁMETROS DE USO DE RECURSOS CONSIDERADOS EN LOS ESTUDIOS

Todos los estudios incluidos relacionaron resultados en salud con uso de recursos.

Los parámetros clínicos considerados generalmente incluyeron una medida de la gravedad de la enfermedad bajo estudio y una revisión de las comorbilidades presentes en el individuo. Además, todos los estudios incluyeron algunos parámetros clínicos y bioquímicos basales obtenidos de la historia clínica.

Se observó un uso extendido de escalas estandarizadas, tanto para la medición de determinados dominios de la sintomatología de la enfermedad como para la estimación de la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes.

Los principales parámetros de uso de recursos que se tuvieron en cuenta fueron: La utilización de recursos en atención primaria y atención especializada (visitas a atención primaria, visitas al especialista, solicitudes de laboratorio, pruebas específicas, interconsultas efectuadas a especialistas de referencia, pruebas complementarias, estancias hospitalarias, visitas a urgencias), la prescripción farmacéutica y otros usos de recursos derivados de enfermedades inhabilitantes o agudas como el uso de cuidadores o las modificaciones en el hogar motivadas por el efecto de la patología.

RESULTADOS DE LA CORRELACIÓN

La correlación entre los resultados en salud y el uso de recursos permitió abordar las siguientes cuestiones:

- Relación entre el consumo de recursos y la presencia/ausencia de una patología.

- Relación entre exacerbaciones y consumo de recursos sanitarios.
- Relación entre la gravedad de la enfermedad y el consumo de recursos sanitarios.
- Aumento del uso de recursos asociados a complicaciones médicas derivadas de tratamientos o intervenciones.
- Efecto sobre el uso de recursos de la modificación de un patrón de procedimiento en la asistencia clínica.

Además, algunos estudios trasladaron el uso de recursos a costes permitiendo establecer relaciones entre resultados clínicos e impacto económico (14,16,18,20).

CONCLUSIONES

El conocimiento del curso clínico de la enfermedad y la relación entre los resultados en salud y el uso de recursos, son conocimientos cada vez más requeridos por los decisores en el momento de realizar evaluaciones y establecer la asignación de recursos. A nivel regional las agencias evaluadoras demandan datos de RWD para contrastar los datos de los ECAs y estos requerimientos no tardarán en trasladarse al marco nacional, constituyendo una pieza clave para las decisiones sobre la incorporación de una nueva tecnología dentro del SNS.

En el marco español, los RWD proceden básicamente de diseños observacionales financiados básicamente por iniciativas privadas, su realización es más pausada respecto a la media Europea pero sigue una trayectoria ascendiente. El principal factor que limita la realización de estudios basados en RWD que permitan relacionar resultados en salud con uso de recursos es la ausencia de bases de datos específicos y completos que puedan correlacionarse. La mayoría de bases de datos existentes recogen muchos datos administrativos pero pocas variables clínicas y además, contienen un número muy bajo de pacientes. La ausencia de estos

registros y bases de datos origina una laguna de información que debe ser cubierta con urgencia.

No obstante, ya han aparecido iniciativas públicas de referencia como el SI-DIAP, que promueve activamente la creación y relación entre bases de datos y registros asociados. La integración de los RWD en la evaluación es fundamental, la formalización de la toma y uso de datos de la práctica clínica real en los procesos regulatorios, reforzará a su vez procesos de negociación innovadores, como los acuerdos de riesgo compartido.

Los RWD son un campo prometedor debido a sus cualidades inherentes y a la progresiva mejora de las metodologías de extracción y análisis de datos. Los diseños observacionales cada vez ofrecen resultados con una validez y calidad más elevadas debido a la realización de un mejor control de los sesgos y factores de confusión y, a que las bases de datos cada vez son más extensas y fiables.

Los resultados en salud nos ayudan a conocer mejor las enfermedades y su tratamiento clínico y deben incorporarse en el proceso evaluativo de la efectividad de los servicios sanitarios con el objetivo de mejorar la salud de la población. La ausencia de una evaluación sistemática de la efectividad de los tratamientos e intervenciones sanitarias tiene importantes repercusiones, tanto desde el punto de vista de los objetivos clínicos relevantes como en lo que concierne a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la satisfacción y las preferencias del paciente.

Para lograr este objetivo, es de vital importancia que las bases de datos de RWD incorporen y midan sistemáticamente resultados en salud de manera rutinaria y estandarizada, en vez de almacenar datos de variables clínicas intermedias que no representan la realidad del estado del paciente.

Su aplicación mediante la correlación entre los resultados en salud y el uso de recursos en la práctica clínica real permite: la mejora de la práctica

asistencial, la mejora de los algoritmos de tratamiento, la optimización de la evaluación de intervenciones sanitarias y de la asignación de recursos llevada a cabo por la administración.

Los puntos clave para la expansión de este tipo de estudios en el ámbito español corresponden a: (i) Promover la investigación de resultados en salud, (ii) promover la implicación de decisores y administración en la regulación, (iii) implementación de criterios regulatorios que incluyan el uso de RWD y (iv) promover el consenso y la colaboración con ciudadanos e industria.

PALABRAS CLAVE

Recursos sanitarios

Los recursos sanitarios son todos aquellos elementos que conforman un Sistema Sanitario, abarcan el contacto, información, atención a los usuarios, personal, equipo, materiales, programas, unidades, tangibles y no tangibles que conlleven una actividad sanitaria dirigida a un sector poblacional.

Resultados en salud

Los resultados en salud, a diferencia de los indicadores clínicos intermedios, representan el efecto final de una determinada intervención o tratamiento sobre el paciente. Los principales parámetros que incluyen son: medidas de relevancia clínica (disminución de exacerbaciones, disminución de la morbimortalidad), la medida de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), las preferencias, la satisfacción o el coste efectividad.

Real World Data (RWD)

Los Real World Data o datos de la práctica clínica real son aquellos datos extraídos fuera de las restricciones de los ensayos clínicos aleatorizados

convencionales. Pueden provenir de fuentes primarias (registros prospectivos de pacientes, estudios observacionales prospectivos, ensayos clínicos pragmáticos) o de fuentes secundarias (bases de datos retrospectivas, historias clínicas informatizadas, registros administrativos), y sirven para evaluar y representar lo que sucede en la práctica clínica habitual.

Sistemas de información sanitaria (SIS)

Los sistemas de información sanitaria (SIS) son aquellos sistemas de información que permiten obtener estimaciones sobre fenómenos salud en el conjunto de la población. Pueden ser de base poblacional en sentido estricto o procedentes de los servicios sanitarios, dependiendo de si recogen directamente datos procedentes de los individuos que componen la población o si los datos proceden de las instituciones sanitarias.

Big Data

El término Big Data se refiere a los conjuntos de datos tan grandes y complejos que hacen complejo su procesamiento utilizando herramientas de gestión de bases de datos convencionales. En el campo sanitario representan la oportunidad de cambiar la atención sanitaria y apoyar a la investigación principalmente en los campos de: investigación y secuenciación genómica, operativa clínica, colaboración ciudadana, atención personalizada al paciente, monitorización remota de pacientes, medicina personalizada para todos, seguimiento de pacientes crónicos y mejora de los procesos médicos.

REFERENCIAS

1. A.J Novell, M.D Navarro-Rubio, Evaluación de la evidencia científica, Med Clin 1995, 105(19): 740-743.

2. Louis P. Garrison et al. Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value in Health*. 2007; vol10 nº5.
3. Pockock SJ, Elburne DR. Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med*. 2000; 342: 1907-09.
4. Un mapa para la innovación farmacéutica, 2013, fundación de la innovación Bankinter.
5. Mahajan R, Real World data: Additional source for making clinical decisions, *Int J Appl Basic Med Res*, 2015 May. Aug; 5(2): 82.
6. Zhang R, Wang Y, Liu B, Clinical data quality problems and countermeasure for real world study, *Front. Med*. 2014, 8(3): 352-357.
7. Garrison LP, Neumann Pj, Erickson P et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value Health* 2007; 10: 326-35.
8. Badia X, Prior M, Innovative agreements with the pharmaceutical industry: “pay for performance”, *Farm Hosp*. 2010 Mar-Apr; 34(2): 53-5.
9. Web del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) www.sidiap.org
10. Moya C, et al. Registros, encuestas y sistemas de información de interés para el Sistema Nacional de Salud. Informe preliminar. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010.
11. Berger ML, et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report-part I, *Value Health* 2009; 8: 1044-52.
12. Best practices for conducting and reporting pharmacoepidemiologic safety studies using electronic healthcare data sets: draft guidance for industry and FDA staff, Food and Drug Administration, 2011.
13. Mas N, Olaechea P, Palomar M, et al. Análisis comparativo de pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos españolas por causa médica y quirúrgica, *Med Intensiva* 2015; 39(5): 279-289.

14. Sicras Mainar A, Artieda Navarro R, Ibáñez Nolla J, Impacto económico de la insuficiencia cardiaca según la influencia de la insuficiencia renal, *Rev Esp Cardiol* 2015; 68(1): 39-46.
15. Caballero-Martínez F, León-Vázquez F, Payá-Pardo A, et al. Uso de recursos sanitarios y pérdida de productividad en pacientes con trastornos depresivos atendidos en atención primaria: Estudio InterDep, *actas Esp Psiquiatr* 2014; 42(6): 281-91.
16. Sicras Mainar A, Huerta A, Navarro Artieda R, et al. Uso de recursos y costes asociados a las exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica: estudio retrospectivo de base poblacional, *Semergen*. 2014; 40(4): 189-197.
17. Lozano Serrano C, Ortiz Lobo A, Juárez González C, Tratamiento y uso de recursos en salud mental de pacientes sin patología. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2014; 34(122): 267-281.
18. Sicras Mainar A, Navarro Artieda R, Ibáñez Nolla J, Uso de recursos e impacto económico de los pacientes con gota: estudio multicéntrico de ámbito poblacional, *Reumatol Clin* 2013; 9(2): 94-100.
19. Jovani V, Loza E, De Yébenes MK, et al. Variabilidad en el consumo de recursos en pacientes con espondiloartritis en España. Datos descriptivos preliminares del estudio emAR II
20. Sicras Mainar A, Navarro Artieda R, Ibáñez Nolla J, Incidencia, uso de recursos y costes asociados a la neuralgia postherpética: estudio retrospectivo de base poblacional.
21. Falces C, Andrea R, Heras M, Integración entre cardiología y atención primaria: impacto sobre la práctica clínica, *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(7): 564-571.

3

DATOS DE LA VIDA REAL Y POLÍTICA SANITARIA EN ESPAÑA

Oriol Solà Morales

La comercialización de la talidomida fue aprobada en Alemania, Canadá y el Reino Unido en 1957 para el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos asociados al embarazo. Se pretendía aprovechar la capacidad hipnosedante de la molécula que había sido sintetizada pocos años antes (1953). En 1956 se documentó el primer caso aislado de focomelia, pero no fue hasta que McBride (1) y Lenz (2) publicaron sendas Cartas al Editor en la revista *Lancet* que se tomó conciencia de los efectos indeseables del fármaco. La comercialización en España empezó en 1959 y se retiró definitivamente en 1963.

Desde las primeras y pequeñas series de casos, el desgraciado caso de la talidomida, desencadenó a nivel mundial la publicación de estudios observacionales cada vez mejor estructurados. No deja de ser curioso que la primera nota de McBride fuera una carta al editor de poco más de 100 palabras (**Fig 1**) donde el autor reportaba un aumento significativo de la incidencia de casos en 'su' consulta, sin más datos, y en el que preguntaba a otros profesionales si habían podido constatar los mismos hechos.

Más allá de lo histórico y lo anecdótico, de las evidentes contradicciones que este caso suscitó, la aparición de unos 10.000 casos de recién nacidos con defectos óseos motivó a la OMS (3) a desarrollar en 1968 un programa de farmacovigilancia, inicialmente como programa piloto y posteriormente

desarrollado en más de 130 países en el mundo. Más recientemente, el caso Mediator, en el que las autoridades francesas fallaron en hacer públicos los resultados de análisis retrospectivos de los efectos indeseables del benfluorex, demostró la fragilidad del sistema de notificaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA-European Medicines Agency), y ha impuesto mecanismos de emergencia en la toma de decisiones referentes a la seguridad de los medicamentos.

FIGURA 1: CARTA DEL DR. McBRIDE A LANCET EN 1961

**THALIDOMIDE AND CONGENITAL
ABNORMALITIES**

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an antiemetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

W. G. McBRIDE.

Hurstville, New South Wales.

Los programas de farmacovigilancia pretenden recoger de manera sistemática aquellos efectos (positivos o negativos) que por poco frecuentes no han podido ser detectados en los ensayos clínicos, y permiten a las autoridades recoger casi en tiempo real los efectos de los fármacos en la población. Si bien es cierto que se recogen de manera casi exclusiva lo que los profesionales perciben como efectos indeseables, la farmacovigilancia es quizá la forma mejor establecida de Datos de Vida Real (DVR, o Real World Evidence).

El uso de los DVR en la organización de la salud no puede ser considerado una novedad, puesto que el concepto de efectividad (diferenciado de eficacia) fue acuñado hace muchos años. La perspectiva que unos y otros tenemos de los DVR es sin duda diferente, puesto que la línea fina entre estudios de seguimiento post-comercialización (fase IV) y estudios en la población general son a menudo difíciles de discernir.

Quisiéramos en este capítulo intentar reflejar como los DVR han modificado y van a modificar sustancialmente nuestra forma de organizar y prescribir soluciones para la prestación de salud. Vamos a argumentar que la transición tecnológica también se ve acompañada de modificaciones en los patrones de uso de los DVR, de forma que se establece una cierta normalidad en el seguimiento continuado de los pacientes. Sin embargo, la transformación más importante es que pasamos de la Medicina Basada en la Evidencia a la Medicina basada en Datos (y por extensión a la Política Basada en Datos).

Desde nuestro punto de vista, el impacto que los DVR han tenido en la organización de políticas sanitarias, puede estructurarse en dos grandes grupos: a nivel poblacional y a nivel individual.

DATOS POBLACIONALES Y RESULTADOS CLÍNICOS

En el primer grupo, mayoritario hasta hace unos años, se basa en el estudio de los datos provenientes de estudios observacionales o Registros, con el objetivo de aclarar incertidumbres en el ámbito clínico asistencial. Se trata tanto de estudios caso-control como estudios de cohortes.

A nivel internacional, y a título de ejemplo, el British Doctors' Cohort Study (4) (iniciado alrededor de 1920) permitió establecer la asociación entre tabaquismo y cáncer de pulmón; el Framingham Heart Study (5) (1958) demostró la influencia de la tensión arterial y el colesterol en la mortalidad de

origen cardiovascular; el EPIC Study (6) (1992) asoció los cánceres de pulmón, ovario, digestivo, vejiga y riñón y la toma de fruta y verdura; el Nurses' Health Study (7) (1989) confirmó la relación entre los anticonceptivos de primera generación (ahora en desuso) y el cáncer de mama; el Physicians' Health Study (8) estableció el efecto protector del ácido acetilsalicílico en la prevención de riesgo cardiovascular. Muy recientemente (septiembre de 2015), se han publicado los resultados del estudio SPRINT (9) que recomiendan cifras de tensión arterial más bajas que las que las Guías de práctica clínica recomiendan para reducir la mortalidad cardiovascular.

A nivel nacional lógicamente también existen algunos registros, aunque debemos reconocer que la mayoría de ellos se mantienen en el ámbito académico y con menor capacidad para transformar las prácticas sanitarias. La mayoría de sociedades científicas mantienen registros prospectivos de enfermedades para poder también aclarar dudas clínicas.

Se trata en todos los casos de seguimiento de amplias cohortes en los que se recogen datos de forma sistemática y, de su análisis se pueden obtener conclusiones que luego de forma progresiva se transforman en recomendaciones que se implementan a través de guías de práctica clínica o la definición de nuevos estándares.

DATOS INDIVIDUALES Y TOMA DE DECISIONES

El segundo grupo de DVR al que nos quisiéramos referir, es el que se obtiene del análisis de cohortes más o menos bien definidas, y en los que la validez de los datos proviene del volumen de los mismos. Una importante diferencia con los estudios epidemiológicos clásicos, es que en estos casos utilizamos el detalle del dato individual. Cuando no definimos ninguna población a priori sino que analizamos los datos disponibles, corremos el riesgo de seleccionar sólo algunos casos, pero al mismo tiempo intentamos asegurar su consistencia por el volumen de las mismas.

Dentro de esta segunda categoría, creemos que se pueden hacer también dos subgrupos, que se diferencian por la continuidad de los datos. Así, podríamos describir los datos como discretos o continuos.

DATOS CONTINUOS

Los datos continuos son aquellos que provienen de dispositivos que de forma permanente acumulan información sobre actividades de los ciudadanos y su posible implicación en la salud. La tecnología móvil, el ‘internet de las cosas’ nos da información permanente de los pacientes adheridos a los programas. Existen en España múltiples pequeñas iniciativas que emiten información, muchos de ellos vinculados a dispositivos.

En este sentido, en el ámbito de la diabetes y dónde quizá los DVR estén más extendidos, existen distintas plataformas que comunican de forma permanente los datos de los pacientes, no sólo con el profesional sanitario, sino también entre ellos permitiendo el análisis de los resultados de una forma más integrada. Distintos organismos colaboran también en proyectos europeos (p.ej. Proyecto PALANTE (10)) de integración de Telemedicina, y organismos como el CIBERDem también ha financiado y evaluado algunos de esos proyectos (11).

Existen también experiencias en patología respiratoria (12), en los que de manera continua se mandan correos electrónicos a los pacientes, y en los que la modificación del Test de Control del Asma origina una cita del paciente en la consulta de su médico de cabecera.

Otras experiencias analizan datos de pacientes en Rehabilitación Cardíaca o recogen datos de pacientes con problemas de arritmias cardíacas (13) (Unidad de Arritmias, Hospital Virgen de la Victoria), en los que un dispositivo recoge de forma continua datos del ritmo cardíaco, peso y tensión

arterial, haciéndose un seguimiento a distancia y diario de los pacientes por parte de su médico y posibilitando anticipar intervenciones que eviten complicaciones.

Muchas de estas experiencias se recogen en webs institucionales y en algún caso se ha creado un distintivo de calidad que reconoce las App que aportan beneficio desde el punto de vista de la salud. El uso de Apps no está extendido todavía en España, pero sí en otros países, donde los resultados son utilizados para reducir la mortalidad (14).

Una característica de todos estos sistemas de generación de datos es que comunican paciente y profesional en tiempo cuasi-real, facilitando la toma de decisiones de forma individualizada. No hay en estas aplicaciones una voluntad de recoger, almacenar y analizar datos de distintos pacientes, por lo que si bien es cierto que vemos la efectividad de las intervenciones en un individuo concreto, no generan conocimiento sobre la intervención en sí misma y, por tanto, generan pocos datos para tomar decisiones desde el punto de vista de las políticas.

En el ámbito administrativo existen algunas experiencias que sí han dado lugar a cambios de las políticas. Puesto que se plantean desde el ámbito del regulador o de las políticas, su objetivo es precisamente ese, generar cambios en las políticas.

Un primer ejemplo sería el de la Base de Datos de Precios Mínimos de Referencia que utiliza el MSSSI (acceso restringido) para comparar los precios de los medicamentos en los distintos países de la Unión Europea (UE). De forma permanente e informal, los distintos estados miembros de la UE informan sobre sus decisiones de precio y reembolso sobre medicamentos, y esas son utilizadas en tiempo cuasi-real por otras autoridades para fijar sus precios a nivel nacional. No se trata en este caso de información sobre resultados en salud pero sí sobre decisiones en salud, que determinan acciones relevantes en los estados miembros.

Otro uso ha sido el de la desprescripción. Un análisis detallado de algunas poblaciones, de las interacciones de los fármacos que les han sido prescritos y de los diagnósticos asociados, permite sugerir al profesional a discontinuación de un fármaco. Así, en un área de Barcelona, se eliminaron más de 30.000 prescripciones con un impacto económico de más de 4 M€ (15).

Otro ejemplo interesante de uso para la toma de decisiones de datos reales es el uso de software para la gestión de colas, es decir para la priorización de listas de espera. Se han establecido distintos procedimientos para priorizar clínicamente y de forma ordenado algunos procedimientos quirúrgicos (16), pero en el día a día, la gestión de la lista de espera utiliza software especializado que utiliza criterios más administrativos para indicar cuáles deben ser los pacientes que deben ser intervenidos antes.

En estos ejemplos, el análisis de los datos generados automáticamente y de forma continua desde la perspectiva administrativa, sirven para la toma de decisiones y tienen impactos claros.

DATOS DISCRETOS

Los datos discretos, son aquellos que se generan y analizan en periodos prefijados. Su impacto en la toma de decisiones también ha sido muy importante, tanto desde el ámbito clínico (otros autores de este libro ya han hecho referencia a la Central de Resultados) como en al ámbito de las políticas sanitarias.

Desde el ámbito clínico hay también muchas experiencias, tanto nacionales como internacionales. El análisis retrospectivo de los reingresos en centros sanitarios sirvió para diseñar escalas / criterios de riesgo de reingreso en población especialmente frágil (17), traducándose posteriormente en programas de seguimiento individualizados con reducción a medio plazo de esa tasa.

La aplicación de esos datos no es solo clínica, sino que también es administrativa. Cuando se analizan los procesos diagnósticos en imagen de una CCAA, se establecen estándares que luego son aplicados en la planificación. Conocer cuál es la capacidad instalada y el ‘throughput’ de una tecnología determina la compra pública de esa misma tecnología en otras instituciones (18).

En la misma línea, el análisis de los datos de facturación de recetas de farmacia por parte de las distintas comunidades autónomas, permite modular los patrones de consumo de distintas especialidades farmacéuticas, estimulando o no el uso de fármacos genéricos. La existencia de una receta electrónica universal (19), da lugar a millones de registros diariamente, lo que puede ser usado para esos fines. Entre otras muchas aplicaciones, un ejemplo para las políticas fue la visualización del impacto del ‘euro sanitario’ por la emisión de recetas (20), que determinaba que esa carga al usuario, añadida al incremento de las tasas de copago, habían reducido el consumo de fármacos en Cataluña más que en otras comunidades.

DVR Y POLÍTICAS BASADAS EN DATOS

Provengan de una fuente continua o discreta, del ámbito clínico o administrativo, lo que observamos es que el uso sistemático y sistematizado de los datos en la gestión sanitaria permite acciones tanto en el ámbito clínico como en el organizativo.

En el primer caso, el uso de datos de un número importante de pacientes permite establecer patrones de normalidad (en términos estadísticos, lo más común o frecuente), lo que se traduce en la modificación de prácticas asistenciales. En el segundo caso, esa normalidad determina decisiones estratégicas desde la gestión, orientando la práctica en uno u en otro sentido. Un grupo asegurador alemán, el DAK-V utiliza datos de sus asegurados para diseñar productos ajustados a sus necesidades. En este caso concreto

los DVR son utilizados tanto para el diseño de los productos como para la evaluación de los productos diseñados.

Quizá esa es una de las lecciones que los DVR nos pueden dar ya hoy para la política, y es que los datos no son sólo eso, números, sino que deben ser diseñados y analizados con la perspectiva de la planificación, en la que siempre se establecen al menos 3 fases: recogida y análisis de datos, elaboración e implementación de propuestas y evaluación de los resultados de las acciones.

Los datos pueden ser utilizados desde la perspectiva de la estructura, de los procesos o de la calidad, y su ámbito de aplicación puede ser controlado o no controlado. La multiplicación de los canales de comunicación, su interconectividad y la capacidad del regulador de alinear la política de esos datos, determinará el éxito de las organizaciones. Para ello es fundamental dotar a los planificadores de órganos de gestión de datos, y mucho más importante, de la órganos de Gobernanza de los Datos, en los que los distintos 'stakeholders' involucrados en la gestión de las instituciones sanitarias decidan cuáles son esas políticas y como hay que alinear a los sistemas de información, los profesionales y la contratación de los servicios para mejorar la práctica asistencial.

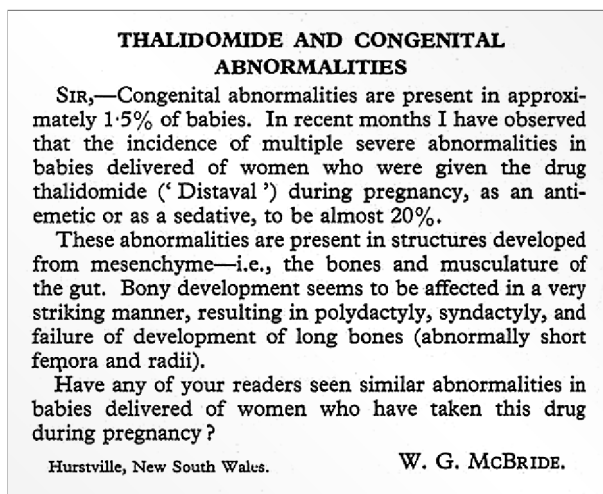
No en vano vemos que los datos son mucho más potentes que otros incentivos financieros para alinear estrategias (21). El Gobierno de los Datos, la determinación dentro de los centros de las políticas de datos son ya y serán en el futuro elementos mucho más determinantes que la voluntad de los distintos profesionales, puesto que si bien es difícil pensar en una Política Basada en la Evidencia (22), no lo es tanto pensar en una Política Basada en los Datos.

Y esa es quizá la lección más importante. La multiplicación de fuentes de datos, su interoperabilidad (en la que España está avanzada), la accesibilidad y la capacidad creciente de análisis de los mismos, hacen que la toma

de decisiones en el ámbito asistencial y de planificación sea al mismo tiempo más fácil y menos especulativa. Los datos y la evidencia estimulan y facilitan la 'accountability' (rendición de cuentas) y en ese sentido también limitan la arbitrariedad de las decisiones. Si hace unos años reclamábamos le Medicina Basada en la Evidencia como fórmula para reducir la variabilidad de los resultados de la práctica asistencial, y argumentábamos que la política basada en la evidencia era poco probable por estar sujeta a una discrecionalidad, lo que sí podemos reclamar es una política basada en datos (data based policy), en la que ese nivel de discrecionalidad, aún existiendo, se reduzca.

Se trata de una continuación del mismo movimiento, en la que, para evitar que tragedias como la de la talidomida se repitan, vamos a obligarnos a sustentar nuestras decisiones en hechos (evidence), y no en corazonadas. La traslación de esas decisiones a la práctica asistencial y administrativa será sólo una problema de voluntad de implementación y de "accountability".

FIGURA 1: CARTA DEL DR. McBRIDE A LANCET EN 1961



REFERENCIAS

1. McBride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities *Lancet*, 278 (1961), pp. 1358.
2. Lenz W, Thalidomide and congenital abnormalities, *Lancet*, 279 (1962), pp. 45
3. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/PV_fast_facts/en/, acceso 01/09/15
4. https://en.wikipedia.org/wiki/British_Doctors_Study acceso 01/09/15
5. <https://www.framinghamheartstudy.org/> acceso 01/09/15
6. www.epic.iarc.fr acceso 01/09/15
7. www.channing.harvard.edu/nhs/ acceso 01/09/15
8. <http://phs.bwh.harvard.edu/> acceso 01/09/15
9. <http://www.sprintrtrial.org/> acceso 13/09/15
10. <http://www.palante-project.eu/> acceso 01/09/15
11. Esmatjes E, Jansà M, Roca D, Pérez-Ferre N, del Valle L, Martínez-Hervás S, Ruiz de Adana M, Linares F, Batanero R, Vázquez F, Gomis R, de Solà-Morales O; Telemed-Diabetes Group The efficiency of telemedicine to optimize metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus: Telemed study. *Diabetes Technol Ther*. 2014 Jul; 16(7): 435-41.
12. <http://www.ticsalut.cat/observatori/innova-tic-salut/130/control-dasmatics-per-mail> acceso 01/09/15
13. <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/huvvinicio> acceso 09/09/15
14. <http://www.informationweek.com/government/leadership/trinity-health-cuts-mortality-rate-with-new-app-platform/d/d-id/1101176?> Acceso 07/09/15
15. Amado E, Julian P, Cordoní S, Escosa A, Ruiz R, Del Val JL Deprescripción en los pacientes crónicos en la atención primaria de barcelona del institut català de la salut, Presentación Congreso AES 2013.
16. Sampietro-Colom L, Espallargues M, Comas M, Rodríguez E, Castells X, Pinto JL. Prioritizing patients on waiting list for cataract surgery: preference differences among citizens *Gac Sanit*. 2006 Sep-Oct; 20(5): 342-51.

17. Rajmil L, López-Aguilà S. Desarrollo de un modelo Predictivo de ingresos y reingresos hospitalarios no programados en Cataluña. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010.
18. Departament de Salut, Enquesta de diagnòstic per la imatge a Catalunya Enquesta quantitativa, Dades de 2007 Direcció General de Planificació i Avaluació, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya 2010.
19. http://www.farmaceuticoscomunitarios.org/sites/default/files/wysiwyg/181_brizuelarodicioluis_recetaelectronica_recetaelectronica.pdf acceso 07/09/15
20. Puig-Junoy J, López-Valcárcel BG, Rodríguez-Feijó S, García-Altés A. Avaluació de l'impacte de les reformes en el copagament farmacèutic a Catalunya. Monogràfics de la Central de Resultats, número 5. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.
21. Rashidian A, Omidvari AH, Vali Y, Sturm H, Oxman AD Pharmaceutical policies: effects of financial incentives for prescribers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 4; 8.
22. Klein R. From evidence-based medicine to evidence-based policy? *J Health Serv Res Policy*. 2000 Apr; 5(2): 65-6.

3

PROYECTOS DE DATOS
DE LA VIDA REAL EN ESPAÑA:
ANÁLISIS DE REGISTROS DE PACIENTES

1

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA: LA INFORMACIÓN DE SALUD COMO PALANCA DE CAMBIO DE LOS SISTEMAS SANITARIOS

Josep Maria Argimon Pallàs, Cristina Adroher Mas

CAMBIO DE PARADIGMA EN LA GENERACIÓN DE DATOS

Las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) y la digitalización de contenidos están transformando la economía, las sociedades y la manera de generar conocimiento. En la actualidad estamos viviendo una revolución en la generación de datos. Este nuevo paradigma se caracteriza por cambios en la forma en la que se genera, se almacena y se analiza la información. En este contexto es donde se enmarca el término Big Data, que hace referencia a aquellos datos que por su volumen, diversidad y complejidad no pueden ser procesados o analizados utilizando procesos o herramientas tradicionales, y que están disponibles en tiempo real.

Las instituciones científicas y académicas, las empresas y las organizaciones gubernamentales han visto que como consecuencia de esta explosión de datos hay nuevas maneras de resolver problemas y plantear preguntas, que cambian radicalmente como se practica la ciencia, cómo se genera valor a la economía y cómo se organiza la política y la sociedad. En el ámbito de la salud, la digitalización de la historia clínica o la receta, entre otros ejemplos, y la capacidad de procesamiento de grandes cantidades de datos, ha propiciado que sea posible dar respuesta a lagunas de conocimiento con la

recopilación y utilización de datos sobre la práctica clínica habitual. Se debe tener en cuenta que la generación de información de salud va más allá de la que se genera con/en los contactos de los ciudadanos con el sistema sanitario: hay un gran número de dispositivos que captan y producen estos datos, y éstos se han multiplicado de manera exponencial en los últimos tiempos (app, dispositivos wearables, etc). Un ejemplo de este tipo de aplicaciones es la iniciativa que ha lanzado Apple ResearchKit, que servirá para desarrollar aplicaciones que se utilizarán en investigaciones médicas con la participación voluntaria de los usuarios.

Estos cambios en la manera de generarse y tratarse la información nos llevan a una nueva situación en la que, más allá de la realización de estudios con muestras específicas de un grupo de población, es posible disponer de información de población real: no de una muestra representativa, sino de toda la población de interés. A medida que los datos son más abundantes, están disponibles en formato electrónico, son de mayor calidad y son vinculables entre diferentes bases de datos, el campo de aplicaciones que se abren en el sector sanitario es inmenso. Como consecuencia, se dan lugar a nuevas formas de generar conocimiento, en especial cuando se conjugan múltiples fuentes de datos (genéticos, medioambientales, económicas, territoriales, etc.). De esta manera la información se convierte en un activo muy valioso para la Administración a la hora de planificar y evaluar, pero también para terceros, especialmente en el campo de la investigación biomédica y la innovación.

La estrategia europea de investigación e innovación subraya la importancia de disponer, analizar y reutilizar datos como instrumento de desarrollo de las estrategias económicas (1), y concretamente, la necesidad de reutilizar la información de salud para transferir los resultados de la investigación a la práctica clínica (2), que, en última instancia, contribuyan a mejorar la salud de la población. Esa estrategia está alineada con la demanda que proviene de la comunidad científica (3), que reclama disponer de grandes volúmenes de información del sistema de salud, que sea variada, de toda la

población y anonimizada, para mejorar sus trabajos de investigación e innovación.

FINALIDADES Y USOS DE LA INFORMACIÓN DE SALUD

La reutilización de información de salud, de población real, presenta múltiples aplicaciones. Actúa como facilitador para la Administración a la hora de planificar, asignar recursos y evaluar, permite mejorar la gestión interna de las organizaciones sanitarias y facilita la transparencia de resultados y la rendición de cuentas hacia la ciudadanía. El uso de esta información debe aumentar la calidad y asequibilidad de los servicios de salud (4), así como reducir los errores médicos y las inequidades en salud. Disponer de información de población real y en el entorno de práctica clínica habitual permite no tener que esperar largos periodos de seguimiento para realizar estudios y obtener recomendaciones, permitiendo acelerar las actividades de investigación y transferir más rápidamente sus resultados a la práctica clínica. Así, se puede conocer la efectividad y la seguridad de las intervenciones en cortos periodos y se pueden estimar los riesgos y beneficios de una nueva intervención, incluyendo los beneficios y daños a largo plazo. En el ámbito del medicamento, en el que la aprobación de nuevos fármacos para su puesta al mercado es cada vez más dependiente de criterios basados en la evidencia (más allá de los clásicos ensayos clínicos controlados aleatorizados) hay un enorme abanico de posibilidades: se puede hacer seguimiento y vigilancia de productos (fármacos y dispositivos o implantes médicos) de reciente introducción, detectar interacciones y efectos adversos que los estudios clínicos habituales no hayan puesto de manifiesto, examinar posibles consecuencias tardías de intervenciones médicas, desarrollar estudios de efectividad comparada, facilitar la comparación con múltiples alternativas para informar de opciones terapéuticas óptimas, comprender los patrones de prescripción, ampliar el conocimiento sobre las enfermedades minoritarias y, en definitiva, mejorar la salud de la población y su bienestar.

INICIATIVAS INTERNACIONALES

Dando respuesta a las necesidades de la investigación en el ámbito de las ciencias de la salud distintos países han puesto en marcha iniciativas muy diversas con el objetivo de dar respuesta a esta necesidad: Estados Unidos (5), Dinamarca (6), Holanda (7), Reino Unido (8), España (9), y dentro de ésta, Cataluña (10). Tiene especial interés la iniciativa inglesa, el Clinical Practice Research Datalink (CPRD), que fue fundado el año 2012 por el “NHS National Institute for Health Research” y la “Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency” con el objetivo de maximizar la reutilización de datos del servicio de salud inglés al servicio de la investigación observacional. Este centro realiza informes y proporciona licencias de datos, que elabora a partir de la información de atención primaria, atención hospitalaria, prescripción farmacéutica, estilos de vida, entre otros. Los datos son anonimizados antes que los investigadores los utilicen y las peticiones son aprobadas por comités científicos.

A nivel estatal, recientemente se ha puesto en marcha la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP), una iniciativa de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) que recoge registros médicos de atención primaria aportados por médicos de familia y pediatras del Sistema Nacional de Salud para la realización de estudios fármaco-epidemiológicos. Estos estudios han de permitir mejorar el conocimiento sobre los riesgos de los medicamentos una vez autorizados.

A nivel autonómico, en 2010, el Instituto de Investigación de Atención Primaria Jordi Gol y el Instituto Catalán de la Salud crearon el Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en la Atención Primaria (SIDIAP) para promover el desarrollo de proyectos de investigación utilizando datos procedentes de la historia clínica e-CAP y otras bases de datos complementarias. El SIDIAP ofrece servicios de explotación de datos, solicitud de datos y soporte metodológico para la realización de

estudios. El SIDIAP colabora con institutos de investigación, universidades y la Agencia de Salud Pública de Cataluña.

EL ROL DE LAS ADMINISTRACIONES EN LA GENERACIÓN Y USO DE LA INFORMACIÓN

Las Administraciones disponen y custodian grandes cantidades de datos, y en el sector de la salud, son especialmente relevantes. En este sentido y en la línea de las iniciativas anteriormente explicadas, con la voluntad de ofrecer un instrumento potente al servicio de la investigación, la innovación y la evaluación en el ámbito de las ciencias de la salud, la Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS) ha impulsado un proyecto que consiste en relacionar la información de salud que se genera en Cataluña de una manera totalmente anonimizada y segura. Las principales líneas de este proyecto están alineadas con la ya mencionada estrategia de investigación e innovación de la Unión Europea (11), que está enfocada a potenciar la transferencia de los resultados de la investigación a los sectores productivos, y ha estado apoyado por la comunidad científica (12). Esta iniciativa se nutre del gran volumen de información que el sistema sanitario catalán genera diariamente y que se utiliza para la gestión, la planificación, la inspección y la estadística oficial. A modo de ejemplo, se dispone de información a cerca de las 46 millones de visitas anuales que realizan los ciudadanos de Cataluña a los centros de atención primaria, los 140 millones de medicamentos prescritos en un año o los 400 terabytes de imágenes médicas digitalizadas de las que dispone el sistema sanitario catalán. La explotación de estos datos tiene unas potencialidades enormes, por lo que si se aprovechan bien, pueden actuar como palanca de cambio para la mejora del funcionamiento del sistema sanitario.

Las finalidades para las que se puede utilizar la información de salud anonimizada son diversas y están previstas en la legislación (13). Centrándonos en el campo de la investigación, con el fin de ejemplificar como la reutilización de la información de salud permite pasar de la investigación analógica a la

digital, podemos pensar en el caso de un estudio de farmacovigilancia en el que se analiza la relación entre el uso de anticoagulantes y el riesgo de hemorragia intracraneal. Los estudios realizados en Catalunya en los últimos años han monitorizado a 12.000 pacientes durante 8 años, obteniéndose los resultados y las recomendaciones para los profesionales y la ciudadanía 10 años después del inicio del estudio. En la actualidad, en Cataluña, 140.000 personas están consumiendo fármacos anticoagulantes, y a través de la reutilización de los datos de salud, provenientes de archivos administrativos como la receta electrónica y la actividad hospitalaria, se tiene la capacidad de hacer un seguimiento de las personas que consumen estos fármacos y observar si presentan hemorragia intracraneal. Este hecho permite obtener resultados reales en pocos meses y poder hacer llegar las recomendaciones a los profesionales y a la ciudadanía. Además, a través de la reutilización de información se evita tener que entrar en la historia clínica de cada uno de los pacientes a la que sólo pueden acceder los profesionales implicados en la asistencia al paciente, y se garantiza sólo la información necesaria para responder a la pregunta del estudio, respetando el principio de proporcionalidad de la información.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que no todo son ventajas en la reutilización de los datos sanitarios; también conlleva algunos riesgos que hay que mitigar. Éstos pueden afectar a la privacidad de las personas y al uso malicioso de estos datos. Por un lado, para evitar que se pueda afectar a la privacidad, existen técnicas como la desidentificación o la anonimización de los datos, que van mucho más allá de quitar el nombre y apellidos de las personas. Es equívoco hablar de una anonimización ilusoria: el riesgo de reidentificación es una cuestión de probabilidades y aunque el riesgo nunca es cero, sí que se puede hacer extremadamente bajo (14). Por otra parte, igual que ocurre en los estudios clínicos, cualquier proyecto de investigación que implique la reutilización de datos sanitarios debe contar con el dictamen favorable de un Comité Ético y de Investigación Clínica. Son estos comités los que mejor pueden ponderar los beneficios sociales de la investigación y los riesgos individuales de la misma. Otro riesgo que puede afectar a la utilización de los datos sería el peligro de caer en un excesivo dato-centrismo. En otras palabras, la creencia de

que en los datos se encuentran todas las soluciones y que se puede prescindir del uso de mecanismos más imperfectos para dar respuesta a los estudios, como los valores o la experiencia. Estos aspectos son especialmente importantes en una sociedad que a menudo piensa que todas las soluciones son computables y se encuentran en un servidor.

En este contexto, la iniciativa liderada por AQuAS quiere ser la ventanilla única de acceso a los datos anonimizados del sistema sanitario catalán que permita ofrecer las máximas garantías de seguridad. Para ello, se contempla la aplicación de mecanismos de seguridad equivalentes a las que se aplican cuando se trata de datos personales (aunque se trate de datos anonimizados que requieren niveles inferiores) y la realización de auditorías para asegurar el correcto funcionamiento y cumplimiento de estas medidas implementadas. Asimismo, en cuanto a los aspectos éticos y de privacidad del proyecto, el Comité de Bioética de Cataluña (CBC) ha manifestado la garantía de respeto a los principios éticos y el cumplimiento de los aspectos relacionados con la custodia y seguridad de los datos en la implementación de este proyecto. El CBC ha concluido que esta iniciativa es una oportunidad para mejorar la calidad y la sostenibilidad del sistema público de salud, que requiere la contribución anónima y solidaria de los ciudadanos, que son los que lo sostienen y se benefician.

Iniciativas como la descrita permiten la implicación de la Administración, las universidades y los centros de investigación aumentando la innovación, el conocimiento y la cohesión social, con el fin último de beneficiar a la ciudadanía aumentando la calidad de la atención sanitaria que recibe.

REFERENCIAS

1. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions. Towards a thriving data-driven economy.

2. European Commission. eHealth Task Force Report – Redesigning health in Europe for 2020.
3. Jensen PB, Jensen L J, Brunak S. Mining electronic health records: towards better research applications and clinical care. *Nat Rev Genet*. 2012; 13(6): 395-405.
4. Murdoch TB, Detsky AS. The inevitable application of big data to health care. *JAMA*. 2013; 309(13): 1351-2.
5. The National Patient-Centered Clinical Research Network (PCORnet) [página de Internet]. United States of America. Disponible en <http://www.pcornet.org/>
6. Sortsø C, Thygesen LC, Brønnum-Hansen H. Database on Danish population-based registers for public health and welfare research. *Scand J Public Health*. 2011; 39(7 Suppl): 17-9.
7. Institute for Drug Outcomes Research – Pharmo. Holanda [página de Internet] - <http://www.pharmo.nl/>
8. The Clinical Practice Research Datalink (CPRD) [pagina de Internet]. London (United Kingdom): National Institute for Health Research (NIHR). National Health Service (NHS). Disponible en: <http://www.cprd.com/intro.asp>
9. Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. España. [página de Internet]. <http://bifap.aemps.es/>
10. Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en la Atención Primaria (SIDIAP). Cataluña. [página de Internet]. <http://www.sidiap.org/>
11. Horizon 2020. The EU Framework Programme for Research and Innovation. European Commission. Disponible a: <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/>
12. Destacats investigadors catalans donen suport a la reutilització de les dades anonimitzades en salut per a promoure la recerca [nota de premsa]. 04/06/2015. Disponible a: <http://salutweb.gencat.cat/ca/nota-premsa/?id=283463>
13. Las finalidades se contemplan en la Ley 21/2000, de Cataluña, sobre los derechos de información relativos a la salud, la autonomía del paciente y la documentación clínica.

14. Statement on Statement of the WP29 on the impact of the development of big data on the protection of individuals with regard to the processing of their personal data in the EU. Belgium (Brussels): European Commission; 2014. Disponible a: http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2014/wp221_en.pdf

2

DATOS DE LA VIDA REAL. LA EXPERIENCIA DEL ÁREA DE INVESTIGACIÓN EN SERVICIOS DE SALUD DE FISABIO Y CSISP

Salvador Peiró Moreno, Gabriel Sanfélix Gimeno

EL ÁREA DE INVESTIGACIÓN EN SERVICIOS DE SALUD DE FISABIO

La Investigación en Servicios de Salud (ISS) es un área de investigación multidisciplinaria que examina la utilización, costes, calidad, accesibilidad, prestación, organización, financiación y resultados de los servicios de atención de salud, con el objetivo esencial de apoyar la toma de decisiones de gestión clínica y sanitaria y mejorar la efectividad, seguridad y eficiencia de las organizaciones sanitarias.

El área de investigación en servicios de salud de FISABIO tiene su origen, a principios de los años 90, en el entonces Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública (IVESP), actualmente Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES), en un esfuerzo por incorporar esta área de investigación y docencia a un centro que, en estrecha colaboración con el Departamento de Salud Pública de la, también entonces, Universidad de Alicante (actualmente distribuido entre esta Universidad y la Universidad Miguel Hernández de Elche) tenía sus fortalezas en las áreas de epidemiología y promoción de la salud, pero apenas abordaba los servicios sanitarios o la fármaco-epidemiología.

Ya en esa época, el grupo intentaba aprovechar las bases de datos derivadas de la atención sanitaria rutinaria para desarrollar esta área de

investigación, aunque por aquel entonces, estas bases se limitaban a poco más de un incipiente Conjunto Mínimo de Datos Básicos (CMBD), la facturación farmacéutica, la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria (EMH) o la Encuesta de Establecimientos Sanitarios con Régimen de Internado (EESCRI).

En 2009, el grupo de ISS de la EVES, y junto a grupos de genómica, vacunas, desigualdades, y otros, se incorporó a la empresa pública Centre Superior d'Investigació en Salut Pública (CSISP), que intentaba reunir en un centro de excelencia los grupos valencianos que investigaban en las diferentes áreas de la salud pública, a la par que reforzar la investigación desarrollada en este terreno desde las propias unidades de la administración sanitaria convencional. En 2012, y dentro de los procesos de reestructuración de las empresas y fundaciones publicas que desarrolló la Generalitat Valenciana en sus intentos de reducir el déficit público autonómico, el CSISP, junto a la mayor parte de fundaciones de investigación dependientes de la Conselleria de Sanitat, fue integrado en la Fundació per al Foment de la Investigació Sanitària i Biomèdica de la Comunitat Valenciana (FISABIO).

En los años inmediatamente previos a la creación del CSISP, la Conselleria de Sanitat había venido desarrollando un importante esfuerzo de informatización de sus servicios, de integración de los mismos y de trazabilidad de los usuarios a través de un identificador único de paciente. El Sistema de Información Poblacional (SIP), que facilita los identificadores únicos y el historial de cobertura aseguradora, el Sistema de Información de Atención Primaria (SIA), el de Gestión de la Prestación Farmacéutica (GAIA), la historia clínica de atención primaria (ABUCASIS) y la hospitalaria (ORION) son, entre otros, ejemplos de estos desarrollos. Pero también se avanzó en muchos otros terrenos, incluyendo la integración de esta información en un Centro de Competencias en Bussiness Intelligence (CCBI). El área de ISS del CSISP- FISABIO tomó la opción estratégica de utilizar los datos procedentes de estos sistemas para generar conocimiento útil para la toma de

decisiones en gestión clínica y sanitaria a nivel autonómico, nacional e internacional.

La actividad del área de Investigación en Servicios de Salud de CSISP-FISABIO se configuró en 5 líneas de investigación, muchas de ellas centradas en torno a enfermedades crónicas:

1. **Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos**, centrada especialmente en la relación entre adherencia y resultados, y que ha abordado, entre otros, estudios en anticoagulantes orales (OAC-AD), prevención secundaria de la cardiopatía isquémica (PREV2CI, PREV2CI2), adecuación y adherencia de los tratamientos antiosteoporóticos (ESOSVAL-AD) y prevención secundaria de la fractura de cadera (PREV2FO), así como sobre antipsicóticos (AATA-PBS).
2. **Osteoporosis y enfermedades músculo-esqueléticas**, articulada en torno a los proyectos FRAVO y los aspectos no farmacológicos de los proyectos ESOSVAL (ESOSVAL-R, ESOSVAL-R5) y PREV2FO.
3. **Utilización de servicios sanitarios y variaciones en la práctica médica**, articulada sobre los proyectos Atlas de variaciones en la Práctica Médica en el Sistema Nacional de Salud y el Proyecto Europeo ECHO, ambos articulados fundamentalmente en torno al CMBD aunque utilizando también otras fuentes como la Encuesta de Establecimientos Sanitarios con Régimen de Internado (EES-CRI).
4. **Estudios de outcomes research**, incluyendo aspectos de costes, carga de enfermedad, evaluación económica y calidad de vida relacionada con la salud.
5. **Investigación en servicios sanitarios y cronicidad**, una línea transversal que recorre el resto de líneas pero que también aborda aspectos de evaluación de los modelos de atención a la cronicidad (GeCHRONIC, ValCRÒNIC), y de la efectividad y eficiencia de la telemedicina, la ehealth y las intervenciones de case-management

y self-control para mejorar los resultados de la atención a los pacientes crónicos.

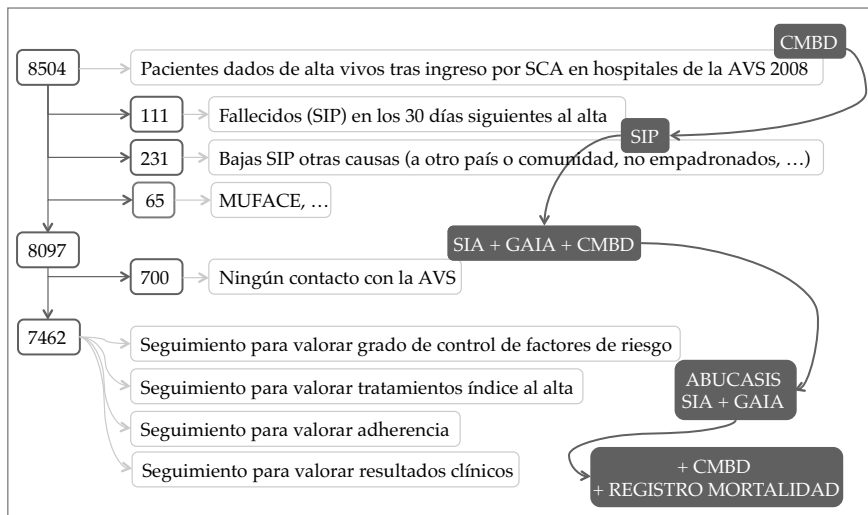
El soporte informativo de estas líneas, con la excepción de alguna cohorte prospectiva y algún ensayo clínico, son los datos de mundo real (Real World Data, RWD) aportados por los sistemas de información rutinarios de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana. En las páginas siguientes mostraremos ejemplos del uso de estos RWD para abordar preguntas de interés para las organizaciones sanitarias.

EL PROYECTO PREV2CI (COMO EJEMPLO)

El objetivo del Proyecto PREV2CI (Prevención Secundaria de la Cardiopatía Isquémica) era construir una cohorte poblacional de pacientes dados de alta vivos tras una hospitalización por síndrome coronario agudo (SCA) para describir la adherencia a varios medicamentos con clara evidencia de efectividad en prevención secundaria (1,2) los factores asociados a la adherencia y la variabilidad entre los diferentes proveedores.

En la **Figura 1** se describe la selección de la cohorte y las bases de datos implicadas. La cohorte inicial (n=8.504) se obtuvo del CMBD e incluía a todos los pacientes de ambos sexos, de 35 y más años, ingresados en un hospital de la Agencia Valenciana de Salud y dados de alta vivos con un diagnóstico principal de síndrome coronario agudo (definido por determinados códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión, Modificación Clínica [CIE9MC]: 410.xx, 411.xx, 413.xx and 414.xx) entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2008. Este tipo de definiciones operativas precisas es uno de los aspectos esenciales de los proyectos RWD que tienen que lanzar scripts de búsqueda de casos que cumplan las condiciones de inclusión sobre bases de datos a veces complejas.

**FIGURA 1. DIAGRAMA DE CONSTRUCCIÓN DE LA COHORTE PREV2CI
Y BASES DE DATOS COMBINADAS**



Sobre esta cohorte inicial se excluyeron los pacientes fallecidos en los 30 días siguientes al alta (en los que cabe pensar que la gravedad, antes que la adherencia, es el factor determinante del mal resultado), los que residían fuera del territorio de la Comunidad Valenciana, no tenían derecho a la cobertura sanitaria o lo tenían por las mutualidades públicas, en los que no puede seguirse la dispensación de recetas) y una serie de pacientes que no habían tenido contacto de ningún tipo con el sistema sanitario en el año siguiente al alta (por lo que, dada la gravedad del cuadro, fueron considerados pérdidas de seguimiento inicial por motivos desconocidos, previsiblemente por abandono del territorio).

En los 7.462 pacientes restantes, y usando el módulo GAIA, se identificaron todas las prescripciones y dispensaciones de medicamentos de interés (antiagregantes, betabloqueantes, agentes con acción sobre el sistema renina-angiotensina solos o en combinación y estatinas) de los 9 meses siguientes

al alta, manteniendo la precisión en las definiciones operativas (por ejemplo, para excluir las formas de ácido acetil-salicílico empleadas en otras indicaciones).

Calculando los días cubiertos por las diferentes prescripciones de un paciente (obtenidos de la historia clínica) y los cubiertos por las diferentes dispensaciones de medicación facturadas se estimó la proporción de días cubiertos (Proportion of Days Covered; PDC) por grupo terapéutico (3,4,5). El PDC es una de las métricas de adherencia más utilizadas y se calcula dividiendo el número de días de medicación dispensada entre el número de días de medicación prescrita (o, simplemente, el número de días del periodo de seguimiento en aquellos estudios que sólo disponen de los datos de las facturas farmacéuticas pero no tienen acceso a los datos de prescripción de la historia clínica). La construcción de los días de tratamiento cubiertos se realiza siguiendo algoritmos para decidir la dosis diaria (por ejemplo, en estatinas se asumió que cada comprimido, fuera cual fuera su dosis, equivalía a un día de tratamiento, mientras que en betabloqueantes se utilizaron los datos de la prescripción –por ejemplo, un comprimido cada 8 o 12 horas), para unir o no huecos entre prescripciones (o huecos entre dispensaciones) y decidir si existe o no una discontinuidad en el tratamiento).

Los pacientes fueron clasificados en adherentes ($PDC \geq 75\%$) o no-adherentes ($PDC < 75\%$). También se calcularon dos medidas combinadas: la proporción de pacientes que alcanzaron el PDC75 en al menos 3 de los 4 grupos de medicamentos y la proporción de pacientes que no alcanzaron el PDC75 con ningún medicamento.

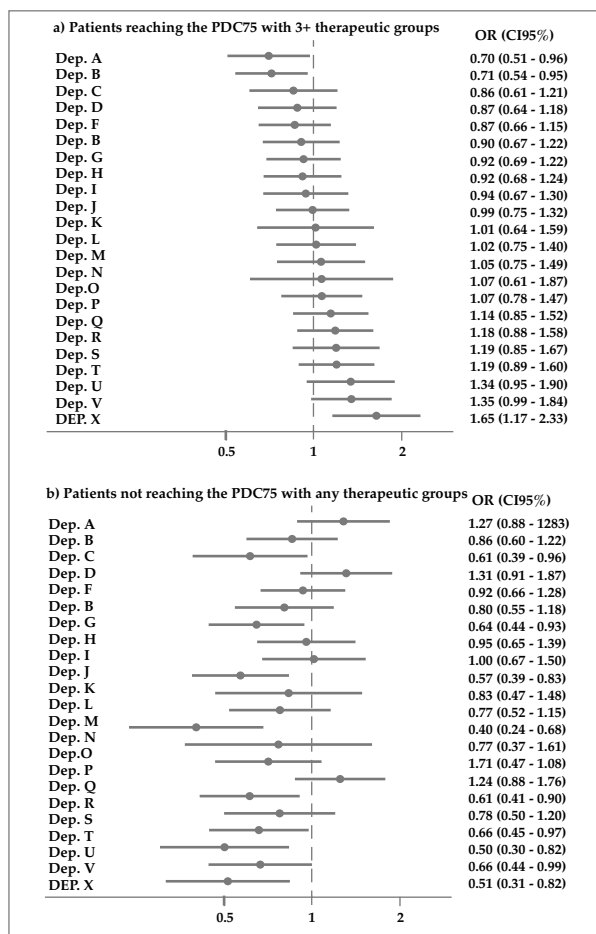
Las diferentes fuentes de datos proporcionaron información sobre el diagnóstico principal (infarto, ángor, etc.), edad, sexo, país de nacimiento, condiciones crónicas (hipertensión, hiperlipemia, diabetes, tabaquismo, arritmias, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, demencia,

malignidades) que se utilizaron para el ajuste de riesgos y los modelos predictivos, así como del área de salud de residencia que se utilizó en las comparaciones entre proveedores.

Los resultados del PREV2CI6 ofrecieron información sobre la adherencia a los tratamientos en este grupo de pacientes de alto riesgo (el PDC75 fue alcanzado por el 70% de los pacientes para los antiagregantes, el 43% para beta-bloqueantes, 45% para los fármacos con acción sobre el sistema renina-angiotensina, y el 59% para las estatinas), sobre los factores asociados a la no adherencia (pacientes más jóvenes, diagnósticos de ingreso diferentes al infarto agudo, copago, nacidos fuera de España y con determinadas comorbilidades, como demencia, cáncer o ictus). El 18% de los pacientes no alcanzó el PDC75 en ninguno de los medicamentos, mientras un 48% alcanzó el PDC75 para al menos tres de los cuatro grupos de medicamentos analizados.

El PREV2CI también ofreció información comparativa sobre el nivel de adherencia alcanzado en cada Departamento de Salud, que variaba entre el 38% y el 58% de pacientes que alcanzaban el PDC75 con tres o más fármacos, y entre el 9% y el 29% de pacientes que no alcanzaban este valor con ningún fármaco. Los modelos ajustados por las diferentes características de los pacientes residentes en cada Departamento (**Figura 2**) proveen de información directamente útil para la gestión clínica y sanitaria.

FIGURA 2. VARIABILIDAD EN ADHERENCIA ENTRE ÁREAS DE SALUD. PACIENTES QUE ALCANZAN EL PDC75 EN AL MENOS 3 FÁRMACOS Y EN NINGÚN FÁRMACO (ODDS RATIO AJUSTADAS POR PROPENSITY SCORES)



PDC75: Porcentaje de pacientes que tienen medicación dispensada suficiente para cubrir el 75% de los días que tienen esa misma medicación prescrita (proportion of days covered). Cada letra corresponde a un área de salud ordenadas en función del mayor valor de adherencia a al menos 3 fármacos. Para el cálculo de las OR se toma como referencia el valor del conjunto de las áreas de salud de la Comunidad Valenciana. OR: Odds ratio; CI95%; Intervalo de confianza del 95% de la OR.

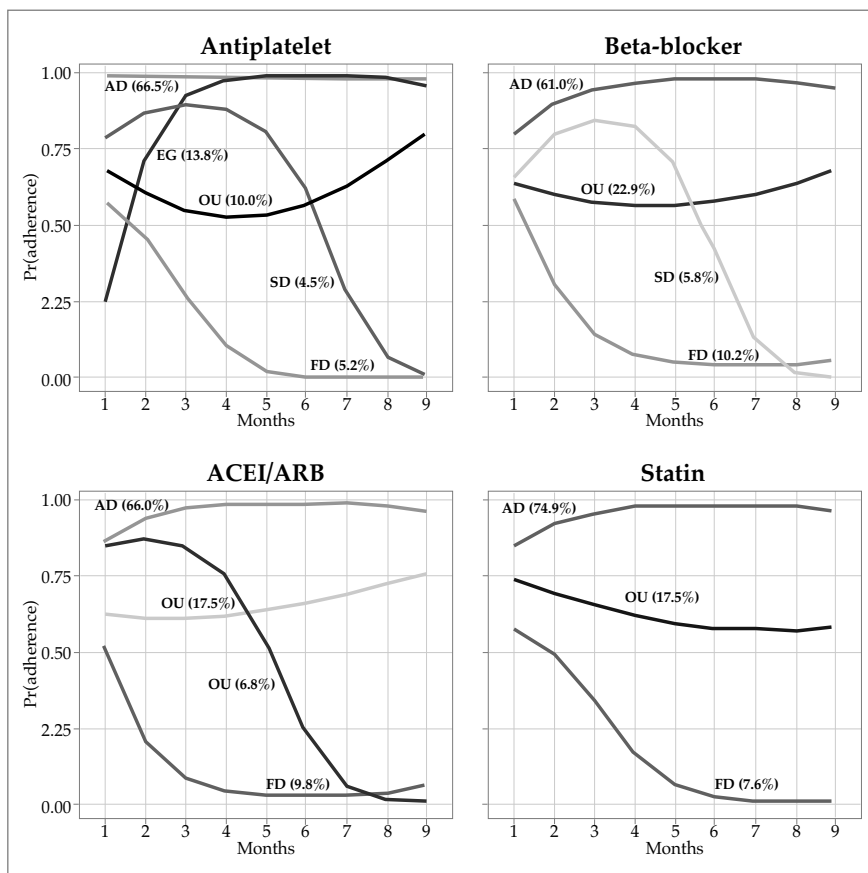
En el estudio PREV2CI también se realizaron trayectorias de adherencia, un método basado en los llamados latent class models (7,8,9,10) que tiene algunas ventajas respecto a las aproximaciones tradicionales (adherencia primaria o adherencia secundaria medida mediante el PDC o la discontinuidad) ya que considera la naturaleza dinámica de la adherencia a lo largo del tiempo.

En la **Figura 3** se muestran, para cada uno de los fármacos, los 5 patrones de adherencia identificados en el PREV2CI (no todos presentes en todos los fármacos) y que pueden denominarse como pacientes siempre adherentes (nearly-always adherent), no-adherencia inicial con recuperación (early gap), usuarios ocasionales (occasional users), abandono lento (Slow decline adherence), y abandono rápido (fast decline). Las cifras en la gráfica muestran el porcentaje de pacientes en cada grupo para el respectivo fármaco (11).

Adicionalmente, se puede intentar usar los factores basales asociados a la pertenencia a una u otra trayectoria para intentar seleccionar casos con una mayor probabilidad de no-adherencia y, por tanto, susceptibles de intervenciones tempranas. Tradicionalmente los resultados de estos modelos predictivos son muy pobres, pero las bases de datos permitirían usar trayectorias previas de adherencia con otros fármacos para predecir los comportamientos futuros, un aspecto muy poco explorado todavía.

Actualmente, el proyecto PREV2CI2, una extensión del anterior con una cohorte mayor, más cercana en el tiempo y con mayor tiempo de seguimiento, intenta establecer la relación entre los patrones de no-adherencia y los resultados clínicos en los pacientes dados de alta vivos en hospitales de la Comunidad Valenciana tras un síndrome coronario agudo.

FIGURA 3. TRAYECTORIAS DE ADHERENCIA A LO LARGO DEL TIEMPO

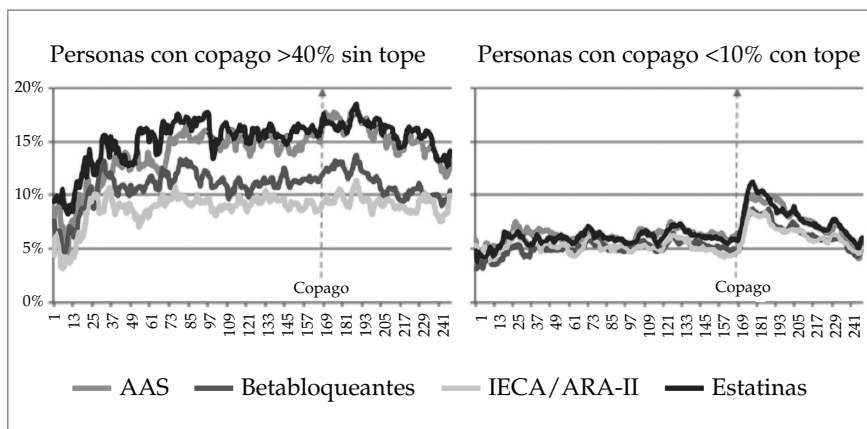


AD: adherentes (adherent); EG: no-adherente inicial (early gap); OU: usuarios ocasionales (occasional users); SD: abandono lento (slow decline); FD: abandono rápido (fast decline), ACEI/ARB: fármacos con acción sobre el sistema renina-angiotensina (angiotensin-converting enzyme inhibitors y angiotensin receptor blockers).

Un aspecto interesante del PREV2CI2 es el impacto de los cambios en el copago en julio de 2012 sobre la adherencia (la retirada de la farmacia de las prescripciones tras el alta). En la **Figura 4** se muestra un análisis preliminar

de adherencia (diferencia entre recetas prescritas y retiradas por semanas) en la que puede verse que las personas con copago reducido (coloquialmente “pensionistas”) venían dejando por retirar en torno a un 5-6% de las recetas del respectivo fármaco y la imposición de copagos produjo una importante caída –hasta el 8-10%– inmediatamente tras su entrada en vigor que tardó entre un año y año y medio en recuperar sus valores previos. En “activos”, la no retirada de las recetas oscilaba entre el 10% y casi el 20% según fármacos, y no se modificó con la modificación del copago (que en la práctica afectó poco a este colectivo. Se trata de un aspecto de interés tanto por que la no-adherencia en prevención secundaria de la cardiopatía isquémica tiene un alto riesgo de reinfarto y muerte, como porque la mayoría de las políticas anunciadas parecen dirigirse a reducir el copago de pensionistas, mientras que los datos sugieren que la no-adherencia asociada a los copagos es un problema mucho mayor en “activos”.

FIGURA 4. ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. DATOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO PREV2CI2



AAS: ácido acetil salicílico, IECA/ARA-II: fármacos con acción sobre el sistema renina-angiotensina.

EL PROYECTO ESOSVAL

El proyecto ESOSVal-Riesgo (ESOSVal-R), el eje central de los proyectos ESOSVAL, se diseñó fundamentalmente, para desarrollar y validar una escala de riesgo de fractura osteoporótica –similar a las escalas de riesgo cardiovascular– que permita predecir la probabilidad de presentar una fractura osteoporótica a 10 años, y ayudar en la toma de decisiones sobre la prevención primaria y secundaria de este tipo de fracturas (12). No obstante, el proyecto tiene otros objetivos secundarios descriptivos de la prevalencia e incidencia de osteoporosis, fracturas osteoporóticas y factores de riesgo (13), de la utilización y adecuación de pruebas y tratamientos antiosteoporóticos (14,15), la adherencia a los tratamientos y su relación con los resultados clínicos (estudio ESOSVAL-ADJ) (16), y otros de evaluación de intervenciones (17).

Muchas de las características de manejo de los datos de seguimiento del estudio ESOSVal son similares a las descritas para el PREV2CI, pero algunas son muy específicas y de interés como variante de los diseños con RWD. Entre ellas:

1. ESOSVal no es un estudio retrospectivo. Para su puesta en marcha se modificó la historia clínica electrónica incorporando todas las variables necesarias (incluyendo la valoración del riesgo de caída, una encuesta alimentaria sobre la ingesta de calcio, la búsqueda de antecedentes de fractura en los padres, etc.) y, adicionalmente, más de 500 médicos y enfermeras colaboraron en el estudio completando estas variables para las más de 11.000 personas (hombres y mujeres) de la cohorte. A partir de esta cohorte basal, reclutada entre 2009 y 2010, todo el seguimiento se realiza de forma naturalística y utilizando exclusivamente medios electrónicos.
2. ESOSVal tiene base poblacional. La estrategia de selección (en consulta de primaria o enfermería y siguiendo determinados criterios, incluyendo que el paciente no acudiera a esa consulta por un problema

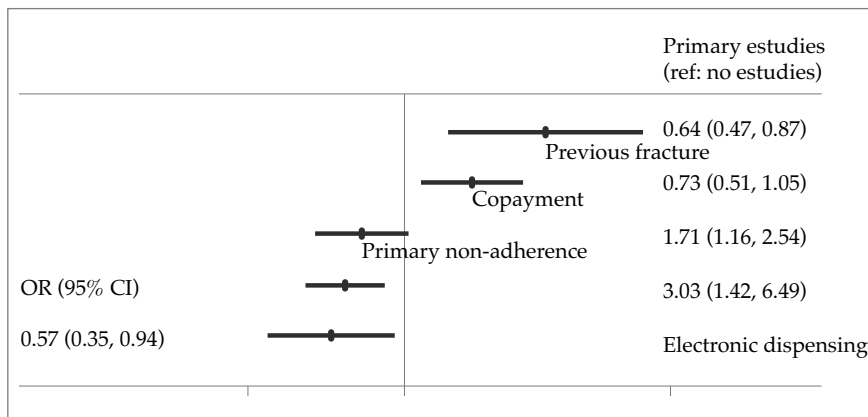
relacionado con la osteoporosis) remeda la población de la Comunidad Valenciana de 50 y más años (que usa las consultas de atención primaria).

3. ESOSVal hace un amplio uso de la restricción de pacientes por determinados criterios para establecer subcohortes específicas. Por ejemplo, la cohorte del estudio ESOSVal-AD, que tiene por objeto la valoración de la adherencia a los tratamientos, sólo incluye a aquellos pacientes que iniciaron tratamiento durante el periodo (pacientes naïve).
4. ESOSVal, por la exhaustividad de su información basal, permite reproducir los criterios de las guías de práctica y diferenciar los tratamientos adecuados o inadecuados conforme a tales guías.

ESOSVal ha ofrecido hasta la fecha resultados muy importantes para la práctica clínica y la gestión sanitaria que, esencialmente, muestran una gran sobreutilización de tratamientos en mujeres jóvenes de bajo riesgo y, al mismo tiempo, una importante infrautilización de tratamientos anti-resortivos en personas de alto riesgo de fractura y en prevención secundaria.

Entre los resultados más recientes, destaca la relativamente baja adherencia detectada (sólo el 58% de los pacientes naïve alcanzan el $PDC \geq 80$ en el primer año de tratamiento), la importancia de la no adherencia primaria (**Figura 5**) como predictor de pobre adherencia secundaria y, también, la importancia del copago como predictor de no adherencia (18,19).

FIGURA 5. PREDICTORES DE NO ADHERENCIA SECUNDARIA (PDC<80%) A ANTIOSTEOPORÓTICOS EN PACIENTES NAÏVE DE LA COHORTE ESOSVAL



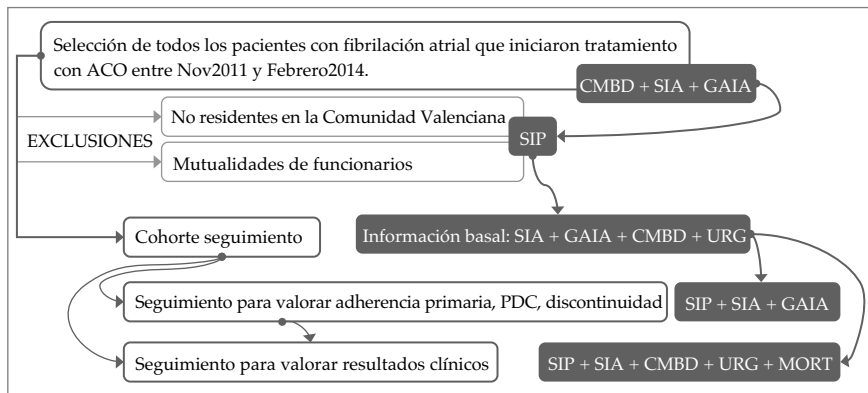
OR: Odds ratio; CI95%; Intervalo de confianza del 95% de la OR.

EL PROYECTO ADH-ACO

El proyecto Adh-ACO parte de la cohorte de pacientes con fibrilación atrial que han iniciado tratamiento anticoagulante desde 2011 hasta la actualidad para identificar los patrones de uso, la adherencia y la relación de la adherencia con la efectividad del tratamiento y los efectos adversos (20). También, y dada la existencia de dos grandes grupos de fármacos en este ámbito –fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) y nuevos anticoagulantes orales (NACO)– el análisis de su efectividad comparativa en el mundo real es imprescindible.

Las características de construcción de la cohorte son similares a otras ya comentadas (**Figura 6**), así como las restricciones para construir cohortes de pacientes naÏve para el análisis de adherencia y otras para el análisis de efectividad comparativa.

**FIGURA 6. DIAGRAMA DE CONSTRUCCIÓN DE LA COHORTE
ADH-ACO Y BASES DE DATOS COMBINADAS**

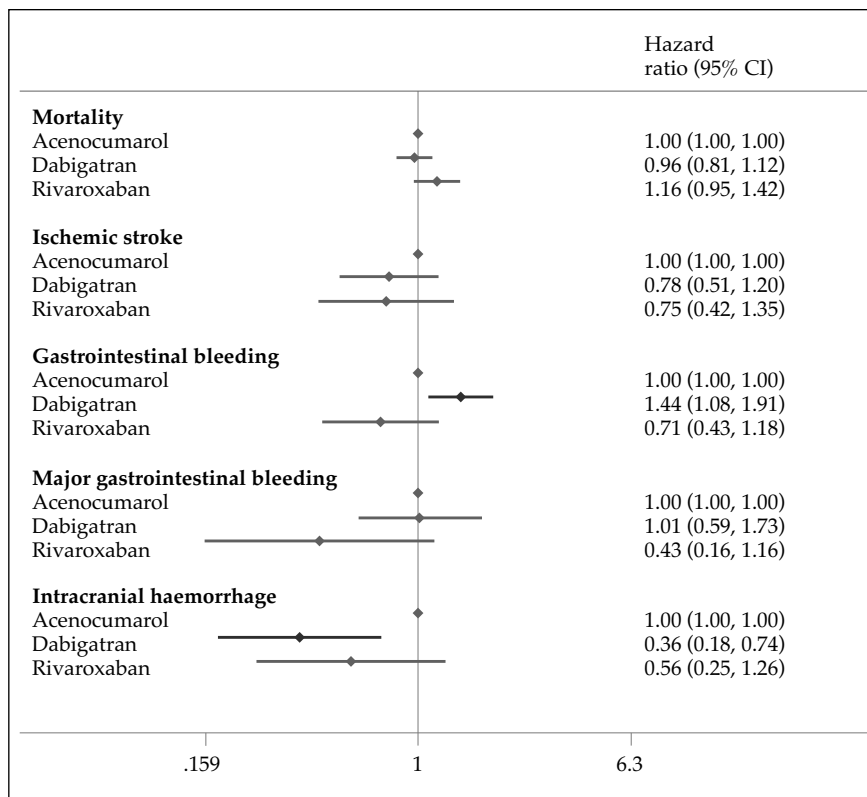


CMBD: Conjunto Mínimo de Datos Básicos al alta hospitalaria; SIP: Sistema de Información Poblacional; SIA: Sistema de Información Atención Primaria; ABUCASIS: Historia clínica de atención primaria; GAIA: módulo de gestión de la prestación farmacéutica de ABUCASIS.

El Proyecto AdhACO ha analizado los patrones de prescripción de los diferentes tipos de anticoagulantes, los factores asociados a iniciar tratamiento con nuevos anticoagulantes, y la no-adherencia primaria, que es mejor con AVK (4,3%) que con NACO (10,8%), con una fuerte asociación al copago y al status de inmigrante.

También se ha realizado un análisis de efectividad comparativa con resultados favorables a los NACO usando modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados por las covariables de interés y propensity scores. Los NACO no muestran diferencias significativas respecto a VKA en mortalidad, reducción de ictus o hemorragia gastrointestinal mayor, pero si una notable reducción riesgo de hemorragia intracraneal con Dabigatran (RR: 0,36) y, en sentido contrario y para este mismo fármaco, un incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (RR: 1,44; todas las hemorragias digestivas incluso menores), aunque no de las hemorragias digestivas mayores (figura 7) (21).

FIGURA 7. EFECTIVIDAD COMPARATIVA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES RESPECTO A ACENOCUMAROL. MODELO DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX AJUSTADO POR COVARIABLES Y PROPENSITY SCORE



EL PROYECTO VALCRÒNIC

El programa ValCrònic es una iniciativa de la Agencia Valenciana de Salud para mejorar la atención de los pacientes crónicos que se apoya en la utilización de las nuevas tecnologías y en un modelo de actuación compartida dentro del EAP y entre los diferentes niveles asistenciales. El programa

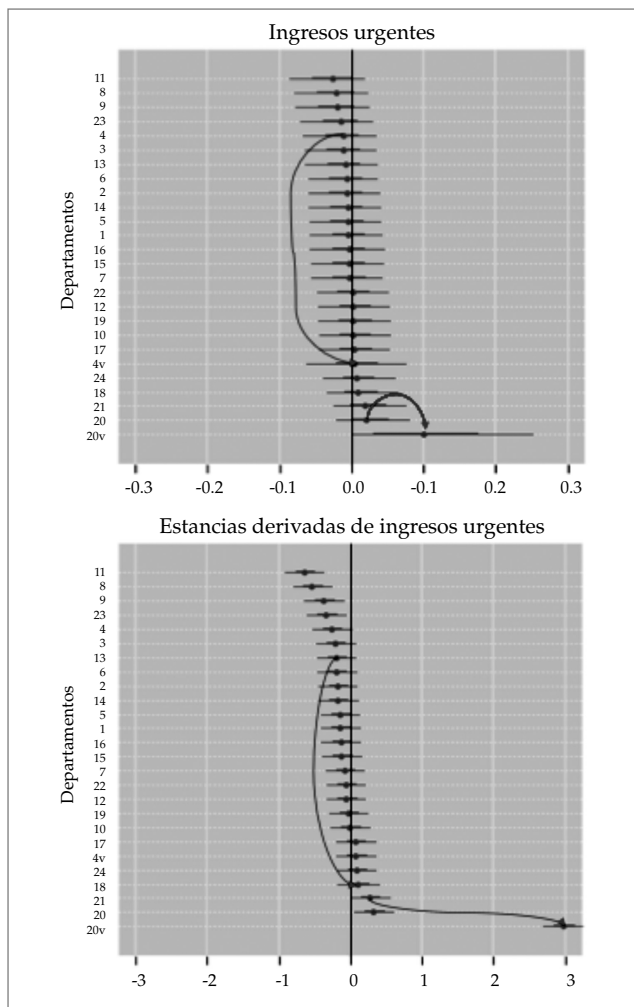
contemplaba dos modalidades de intervención, por un lado el control y seguimiento de la enfermedad crónica a través de la telemonitorización del paciente y por otro, la mejora de los hábitos de vida saludable y fomento del autocuidado mediante contenidos de educación para la salud. Su población diana eran pacientes con combinaciones de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardiaca.

La evaluación de los resultados de ValCrònic no se preparó prospectivamente y se diseñó sobre el análisis retrospectivo de las bases de datos de la Conselleria de Sanidad. Para ello se construyó una cohorte retrospectiva con información comparativa del consumo de servicios sanitarios entre el Grupo ValCRÒNIC (n=512) y una muestra aleatoria de pacientes de características similares de otras áreas de salud (Grupo Control, n=1024).

Para estos casos, y con más de 400 días de seguimiento se analizaron: 1) días de estancia hospitalaria derivados de ingresos urgentes + visitas a urgencias (SUH) de duración >5 horas durante el seguimiento; ingresos durante el seguimiento, tanto urgentes, como programados y en centros de larga estancia (HACLE); visitas al SUH totales y >5 horas de duración; días de hospitalización durante el seguimiento derivados de ingreso urgente, de ingreso programado, en HACLE y totales; visitas ambulatorias durante seguimiento a especialidades médicas, a medicina general, a enfermería. Los consumos se contabilizaron para cada persona seguida, con independencia del centro asistencial o departamento donde se realizaron.

Los resultados no mostraron diferencias en consumos con respecto al grupo control, ni respecto a la atención de pacientes crónicos en otros Departamentos (grupos control por Departamentos) ni en el antes-después de los grupos intervenidos, aunque en algún caso aumentaron los consumos (**Figura 8**). Tampoco se modificó la mortalidad.

FIGURA 8. INGRESOS URGENTES Y ESTANCIAS DERIVADAS DE INGRESOS URGENTES DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO EN LOS GRUPOS VALCRÒNIC Y EN GRUPOS CONTROL DEL RESTO DE DEPARTAMENTOS DE SALUD (ODDS RATIO AJUSTADAS)



La flecha indica el cambio en las tasas de los pacientes ValCRÒNIC en el año de seguimiento respecto al año previo sin programa.

En este caso, los RWD permitieron la selección de pacientes para los grupos control con criterios similares a los del grupo intervención, la construcción de grupos control apareados por los Clinical Risk Groups (y otras variables) y las comparaciones de utilización de servicios antes-después y durante el seguimiento, mostrando su utilidad para la evaluación de intervenciones.

EL PROYECTO GECHRONIC

El proyecto GeCHRONIC, es un programa de gestión de la cronicidad desarrollado en el Departamento de Salud Valencia-La Fe con un alto componente de telemedicina. Su evaluación, prevista ex-ante se realizó mediante un ensayo clínico aleatorizado y controlado (no enmascarado) que asignaba los pacientes a un grupo control, con cuidados habituales, un grupo de gestión de casos asistido mediante telefonía convencional y un grupo con el mismo programa de gestión de casos pero asistido mediante una plataforma ehealth inteligente y diversos periféricos para los pacientes.

En su evaluación se combinó la información del cuaderno de recogida de datos del ensayo con la información de mundo real procedente de los sistemas de información de la Conselleria de Sanitat y del propio hospital.

En este caso, los datos obtenidos directamente del paciente mostraron una importante mejoría en calidad de vida relacionada con la salud, autonomía para las actividades de la vida diaria y deterioro cognitivo que, sin embargo, no se tradujeron en una reducción de hospitalizaciones urgentes o visitas a urgencias o reducciones en otros consumos. En todo caso, los RWD mostraron su capacidad de ser utilizados en los ensayos en combinación con los datos de instrumentos de medida por encuesta y otras variables tomadas directamente de los pacientes.

CONCLUSIÓN

En nuestra experiencia, la combinación de diversos sistemas de datos estructurados tiene un potencial enorme para evaluar la efectividad de las tecnologías e intervenciones y, también de las organizaciones sanitarias. Estos datos incluyen los de aseguramiento/tarjeta sanitaria, prescripción y dispensación, registros hospitalarios (CMBD, ingresos, urgencias, domicilios, farmacia externa, ...), sistemas automatizados de órdenes médicas (equipos de laboratorio, ...), registros de mortalidad, historia clínica (diagnósticos, visitas, y otros aspectos estructurados), registros de incapacidad temporal, y otros registros específicos (vacunaciones, cribados, transporte sanitario, conciertos, diálisis, sensores de monitorización, de telemedicina, de programas, etc.). Aunque no tenemos experiencia con datos semiestructurados (por ejemplo, de imagen, gráficos, etc.) o no estructurados (por ejemplo, texto libre de las historias) es probable que añadan valor en el análisis de algunas patologías, al igual que los datos de biomarcadores y datos genéticos.

En el lado opuesto, el análisis de cohortes retrospectivas con información muy heterogénea no es sencillo y está sujeto a importantes sesgos de selección e información e incluso a las definiciones operativas utilizadas. En términos generales, los RWD necesitan análisis específicos (restricción, modelos estructurales, *propensity score matching*, variables instrumentales), buen conocimiento del área abordada y, probablemente, los análisis de sensibilidad con diferentes definiciones operativas deberían ser la regla.

NOTA

Los ejemplos presentados en este capítulo provienen de diversos proyectos de investigación financiados por las ayudas de investigación RD12/0001/0005 (Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas, REDISSEC), PI14/00993, PI13/01721, PI11/00238, PS09/02500 del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad), cofinanciadas por el European Regional Development Fund, PCC-3/13, 011/2011 de FISABIO y la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana, Convenios de colaboración Conselleria Sanitat – MSD, 2009, 2010, 2011, Convenios de colaboración

FISABIO - AMGEN 2012, 2013 y 2014, y Convenios de colaboración FISABIO - BOEHRINGER INGELHEIM 2013 y 2014.

FISABIO, la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana, la Red REDISSEC o las instituciones que financiaron los estudios no comparten necesariamente los contenidos de esta presentación.

REFERENCIAS

1. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006; 113(19):2363-72. Erratum in: *Circulation*. 2006; 113(22): e847.
2. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003; 326(7404): 1419. Erratum in: *BMJ*. 2003; 327(7415): 586. *BMJ*. 2006; 60(9): 823.
3. Choudhry NK, Setoguchi S, Levin R, Winkelmayer WC, Shrank WH. Trends in adherence to secondary prevention medications in elderly post-myocardial infarction patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; 17(12): 1189-96.
4. Caetano PA, Lam JM, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther*. 2006; 28(9): 1411-24.
5. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(1): 105-16.
6. Sanfélix-Gimeno G, Ferreros I, Pérez-Vicente R, Librero J, Catalá-López F, Peiró S. Adherence to evidence-based therapies after discharge among patients with acute coronary syndromes. A retrospective population-based study linking health information systems in Valencia, Spain. *J Manage Care Pharm*. 2013; 19(3): 247-57.

7. Franklin JM, Shrank WH, Pakes J, Sanf  lix-Gimeno G, Matlin OS, Brennan TA, Choudhry NK. Group-based trajectory models: a new approach to classifying and predicting long-term medication adherence. *Med Care*. 2013; 51(9): 789-96.
8. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modelling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010; 6: 109-38.
9. Riegel B. Predictors of objectively measured medication nonadherence in adults with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011; 5: 430-436.
10. Modi AC, Rausch JR, Glauser TA. Patterns of nonadherence to antiepileptic drug therapy in children with newly diagnosed epilepsy. *JAMA*. 2011; 305(16): 1669-76.
11. Librero J, Sanf  lix-Gimeno G, Ferreros I, Pérez Vicente R, Bauxauli C, Peiró S. Patrones de adherencia a medicamentos índice tras síndrome coronario agudo en la Comunidad Valenciana. análisis poblacional. XXXIII Jornadas de Economía de la Salud. Crisis y Horizontes de Reforma de los Sistemas de Salud. Santander, 18-21 de junio, 2013.
12. Sanf  lix-Genovés J, Peiró S, Sanf  lix-Gimeno G, Giner V, Gil V, Pascual M, et al. Development and validation of a population-based prediction scale for osteoporotic fracture in the region of Valencia, Spain: the ESOSVAL-R study. *BMC Public Health*. 2010; 10: 153. Accesible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2458-10-153.pdf>
13. Sanf  lix-Genovés J, Sanf  lix-Gimeno G, Peiró S, Hurtado I, Fluix   C, Fuertes A, et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int*. 2013; 24(3): 1045-55.
14. Sanf  lix-Gimeno G, Sanf  lix-Genovés J, Rodríguez-Bernal CL, Peiró S, Hurtado I. Prevalence, determinants, and inappropriateness of calcium supplementation among men and women in a Spanish Mediterranean area: cross-sectional data from the ESOSVAL cohort. *J Bone Miner Res*. 2013; 28(11): 2286-94. Accesible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.1977/epdf>
15. Hurtado I, Sanf  lix-Gimeno G, Baixauli-Pérez C, Peiró S, Sanf  lix-Genovés J. Impact on the population of different bone mineral density

- testing criteria and appropriateness of densitometries in the ESOSVAL cohort, Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(1): 142-50.
16. Sanfélix-Gimeno G, Sanfélix-Genovés J, Peiró S, Hurtado I, Trillo JL, Usó R, et al. Adherence to and appropriateness of anti-osteoporotic treatments in patients aged 50 and over in the Valencia Region (Spain). The ESOSVAL-AD study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 12: 178. Accesible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2474-12-178.pdf>
 17. Sanfélix-Genovés J, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G, Hurtado I, Pascual de la Torre M, Trillo-Mata JL, et al. Impact of a multifaceted intervention to improve the clinical management of osteoporosis. The ESOSVAL-F study. *BMC Health Serv Res.* 2010; 10: 292. Accesible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6963-10-292.pdf>
 18. Sanfélix-Gimeno G; Hurtado I, Baixauli C, Peiró S, Sanfélix-Genovés J. Adherencia al tratamiento antiosteoporótico en pacientes naive de la cohorte ESOSVal. Impacto de la no-adherencia primaria y el copago. XXXV Jornadas de Economía de la Salud. Salud, bienestar y cohesión social: hacia un enfoque transversal de las políticas. Asociación de Economía de la Salud. Granada, 17-19 de junio, 2015.
 19. Hurtado I, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Sanfélix-Genovés J. Primary Non-Adherence to Antiosteoporotic Treatment and Associated Factors: A Prospective Cohort Study in Spain. *Value Health.* 2015; 18(7): A650.
 20. Sanfélix-Gimeno G, Rodríguez-Bernal CL, Hurtado I, Baixáuli-Pérez C, Librero J, Peiró S. Adherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A population-based retrospective cohort study linking health information systems in the Valencia region, Spain. A study protocol. *BMJ Open.* 2015.
 21. Sanfélix-Gimeno G, Rodríguez-Bernal C, Hurtado I, Librero J, Baixauli C, Peiró S. Effectiveness and Safety of New and Traditional Oral Anti-coagulants in a Population-Based Cohort of New Users with Atrial Fibrillation. *Value Health.* 2015; 18(7): A378.

3

ESTUDIOS OBSERVACIONALES EN ATENCIÓN PRIMARIA: HISTORIAS CLÍNICAS Y REGISTROS DE PACIENTES

Domingo Orozco Beltrán

INTRODUCCIÓN

Aunque en otros capítulos ya se han descrito tanto la definición de estudios observacionales como su utilidad en la práctica clínica, podría decirse que se trata de estudios en los que no se realiza una intervención sino que el investigador se limita a observar la práctica clínica.

En el caso de la Atención Primaria (AP) estos estudios tienen la ventaja de recoger muchos aspectos de la historia natural de la enfermedad, tanto desde la prevención, diagnóstico y tratamiento como de la evolución de la misma, debido a su carácter longitudinal e integral. Por ello la AP es un lugar idóneo para abordar la observación del comportamiento de las enfermedades y sus factores determinantes. Especialmente de las más prevalentes.

La informatización de las historias de salud ha sido un paso crucial facilitando la realización de estos estudios. Actualmente en España, todas las Comunidades autónomas (CCAA) tienen sus registros de salud informatizados lo que supone un logro innovador en la esfera internacional. Y dado que nuestro sistema nacional de salud es de carácter poblacional y basado en la atención primaria, con asignación de lista de pacientes por médico, permite disponer de información epidemiológica muy valiosa acerca de la atención sanitaria.

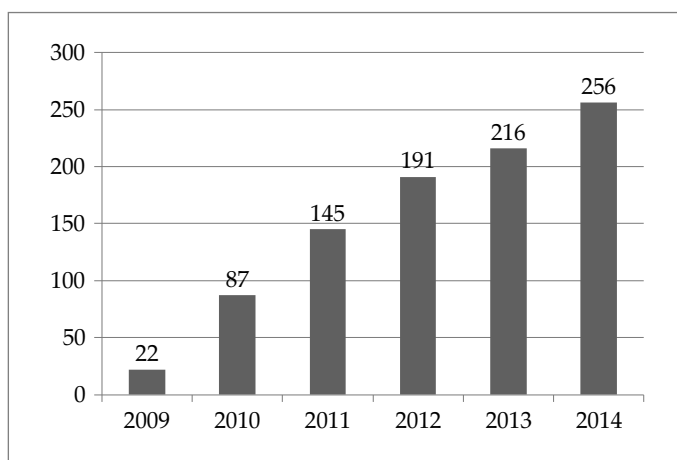
No obstante existen limitaciones que dificultan el desarrollo de la investigación en este campo:

- a) Dificultad para la existencia de un registro nacional que agrupe la información de las diferentes CCAA. Si bien el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha puesto una marcha un conjunto mínimo básico de datos de atención primaria, el proceso aún no está finalizado y su creación no está exenta de dificultades.
- b) Dificultad para acceso a la información. El exceso de celo de muchas autoridades sanitarias autonómicas sobre la propiedad de la información contenida y la desconfianza hacia el proceso de anonimización o a los objetivos de la investigación propuesta ha dificultado y sigue dificultando la investigación en este campo.
- c) Falta de interés de las autoridades por la investigación observacional. La falta de información o interés acerca de la enorme utilidad de estos estudios ha sido también una barrera toda vez que las autoridades sanitarias, con frecuencia centradas exclusivamente en los aspectos asistenciales, no siempre poseen la formación o el interés que haga valorar el rendimiento que puede dar la investigación en la práctica clínica, tanto en términos asistenciales como preventivos o de gestión sanitaria.
- d) Dificultad en el proceso administrativo de petición de la información. Como consecuencia de los aspectos anteriormente comentados muchas veces el proceso de petición de información es enormemente tedioso o complejo lo que requiere de paciencia y, recursos económicos y humanos para poder llevarlo a término.
- e) Falta de formación de los investigadores. En otras ocasiones también la falta de formación en investigación de los solicitantes hace que los proyectos no demuestren suficientemente el interés y utilidad más por la forma que por el fondo de la solicitud.

- f) Falta de recursos. El análisis de estudios observacionales sobre amplias bases de datos requiere de la participación de equipos de investigación que cuenten con expertos en informática y estadística así como en investigación clínica. Se requiere una infraestructura que no siempre se dispone. Además, aunque muchos investigadores realizan sus actividades de forma altruista, es preciso disponer de recursos económicos para compensar el tiempo de dedicación al proyecto que no siempre es factible, dada la dificultad para encontrar financiación especialmente en los últimos años de crisis.
- g) Falta de calidad de los registros. Un elemento esencial en los estudios observacionales y al mismo tiempo uno de sus puntos débiles es la falta de calidad de los mismos. Existe riesgo de un sesgo de registro, es decir de falta de información sobre el proceso estudiado. Que puede deberse tanto a que no se realizó la actividad como a que exclusivamente no se registró lo realizado. En este punto todos los procesos que faciliten el recuerdo de registro de variables importantes para el seguimiento de la patología son necesarios. Y los sistemas informatizados han ido habilitando procedimientos para facilitar la mejora de la calidad. Se han publicado herramientas de valoración de la calidad del contenido de las historias de salud electrónicas (HSEs) como el QNOTE, que estructura los elementos clave que debería contener una visita. En un estudio comparando la calidad de los registros en pacientes con diabetes antes y 6 meses y 5 años después de introducir la HSE, se comprobó que la HSE mejora significativamente la calidad de la información registrada.
- h) Petición de datos no relacionados con el objetivo principal. En ocasiones por aprovechar la petición y dado el complejo proceso para la extracción de los mismos, se solicitan variables no relacionadas con el objetivo principal pero que podrían ser de interés. Esto debería evitarse en la medida de lo posible.

A nivel internacional cada vez más los estudios basados en registros de las HSEs tienen más presencia en las publicaciones. Actualmente al incluir en PubMed los términos MESH: (“Electronic Health Records”[Mesh]) AND “Cohort Studies”[Mesh]), se obtienen 944 estudios con una evolución claramente alcista en los últimos 5 años (**figura 1**) siendo 138 ellos realizados en atención primaria (14.6%) ((“Cohort Studies”[Mesh]) AND “Electronic Health Records”[Mesh]) AND “Primary Health Care”[Mesh])).

FIGURA 1. EVOLUCIÓN DE LAS PUBLICACIONES EN MEDLINE-PUBMED CON DISEÑO DE COHORTES BASADAS EN REGISTROS CON HISTORIA DE SALUD ELECTRÓNICA



LA INFORMATIZACIÓN EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. ABUCASIS. PERSPECTIVA HISTÓRICA

La Comunidad Valenciana ha sido una de las primeras en iniciar el proceso de desarrollo de la historia de salud electrónica (HSE) en atención primaria y ha seguido manteniendo ese liderazgo en su desarrollo en los últimos años.

La HSE desde el inicio se planteó no como un registro exclusivo de AP sino como un registro de la actividad ambulatoria tanto de AP como de atención especializada ambulatoria. Toda vez que la mayoría de pacientes precisan para su correcta atención del concurso de diversos especialistas tanto de AP en el centro de salud, como en las consultas externas o ambulatorias de los hospitales o centros de atención especializada. Este hecho es especialmente manifiesto en las enfermedades crónicas que actualmente son protagonistas del consumo de la mayor parte del presupuesto sanitario. Obviar la atención ambulatoria prestada por profesionales de atención especializada sería una pérdida de información imprescindible para una correcta valoración del proceso asistencial.

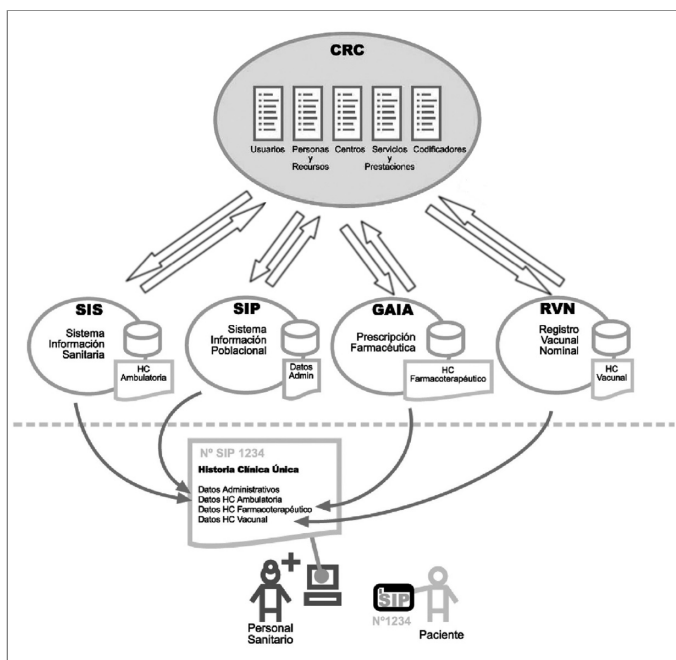
Al inicio del presente siglo se inició la informatización de las historias, el modelo denominado Abucasis I, pero con servidores locales de manera que cada centro de salud tenía informatizada la historia del centro pero sin posibilidad de recibir información del paciente si había sido atendido en otro centro de atención. El proceso de generalización se inició en 2004 finalizando en 2008 la informatización completa de la atención ambulatoria pudiendo el profesional sanitario recibir la información del paciente aunque hubiera sido atendido en otros centros de atención (primaria, especializada u hospital).

La HSE dispone de información procedente de diversas bases de datos que recogen la información asistencial, la información poblacional, la prescripción farmacológica, el registro de vacunas y otras (**figura 2**).

Ejemplos de grandes proyectos de investigación observacional planteados:

En la Comunidad Valenciana se iniciaron en 2007-2008 dos proyectos de investigación basados en estudios de cohortes sobre el registro de la HSE de ámbito poblacional (5 millones de habitantes). Uno sobre patología cardiovascular y otro sobre osteoporosis.

FIGURA 2. FUENTES DE INFORMACIÓN DE LA HISTORIA DE SALUD ELECTRÓNICA ABUCASIS



Escarval

Precisamente fue en 2007 cuando se plantea el primer estudio basado en práctica clínica con HSE que es el estudio ESCARVAL (Estudio Cardiometabólico Valenciano) cuyo objetivo era constituir una cohorte amplia con base poblacional que permitiera analizar el peso de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en población mediterránea, así como valorar nuevos factores y construir una escala de riesgo cardiovascular propia adaptada a las nuevas realidades terapéuticas.

Las escalas de predicción de riesgo cardiovascular actualmente empleadas en la práctica clínica no poseen buenos indicadores de validez, lo que nos

lleva a errores en la detección de los pacientes de riesgo. El uso de los registros de HSE permitirá una estimación más precisa y además actualizable de forma periódica ajustándose a los cambios sociales y terapéuticos.

Para ello se plantean dos cohortes:

- a) ESCARVAL RIESGO.- Una cohorte de población de riesgo (pacientes con hipertensión arterial, diabetes y/o dislipemia) con un seguimiento previsto de 5 años (2008-2012) que ya ha finalizado y en estos momentos está en fase de publicación de resultados y que ha evidenciado importantes hallazgos en cuanto al peso diferente de los factores de riesgo cardiovascular clásicos especialmente en cuanto al HDL colesterol y LDL colesterol.
- b) ESCARVAL PREVENCIÓN.- Una cohorte de población general con un seguimiento previsto de 10 años (2008-2017) que continua en marcha.

El Proyecto ESCARVAL ha supuesto el desarrollo de una normativa para regular el acceso a la información generada en la práctica asistencial y registrada en la HSE. Se creó una comisión para la valoración de las peticiones de datos que analiza su pertinencia y viabilidad. Se reguló la petición a través de formularios específicos y se creó un circuito de valoración, extracción y entrega de la información.

Escarval es un proyecto de investigación, docencia y mejora de la práctica clínica, pues además de la rama de investigación desarrolla actividades formativas de actualización en patología cardiovascular a los profesionales y a raíz de la valoración de la información registrada realiza sugerencias de mejora en el proceso de registro en la HSE.

En el proyecto ESCARVAL participan más de 1000 profesionales de atención primaria (médicos y/o enfermeros) que han recibido curso de formación a través de la Escuela Valenciana de Estudios en Salud (EVES) y que

actúan de colaboradores clínicos en el registro de información de calidad en la HSE.

El proyecto cuenta con un comité científico constituido por personas relevantes de diversas universidades y sociedades científicas de la Comunidad Valenciana: Vicente Gil Guillén (Universidad Miguel Hernández, UMH), José M. Martín Moreno (Universidad de Valencia, UV), Jorge Navarro Pérez (UV), Domingo Orozco Beltrán (UMH), Vicente Pallarés Carratalá (Universidad de Castellón), Josep Redón Mas (UV), Carlos Sanchís Doménech (Sociedad Valenciana de Medicina de Familia y Comunitaria, SVMFiC), Francisco Valls Roca (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, Semergen-Comunidad Valenciana) y una secretaria técnica e informática coordinada por Antonio Fernández Giménez y Ana M. Pérez Navarro.

Esosval

A los pocos meses de plantear el proyecto ESCARVAL, a iniciativa de uno de los investigadores expertos en osteoporosis en atención primaria, el Dr. José Sanfélix Genovés, se inicia el proyecto ESOSVAL; el fin es establecer los factores de riesgo asociados al diagnóstico de osteoporosis en la Comunidad Valenciana, para con ello poder elaborar una escala de riesgo que permita identificar los pacientes más susceptibles de presentar una fractura en el futuro y poder aplicar medidas preventivas.

Modificaciones producidas:

A lo largo de estos años se han ido produciendo mejoras en la HSE que redundan en una mejor calidad del registro lo que a su vez favorece la validez de la información y la fiabilidad de los resultados y conclusiones extraídas de los estudios observacionales realizados.

De los resultados iniciales del proyecto ESCARVAL pudo evidenciarse la dificultad para un buen registro de los valores de la analítica de sangre u

orina, toda vez que el registro requería de la introducción manual por el profesional. Esta realidad además de posibilitar errores en la introducción de los valores, al ser realizado en consulta durante el proceso asistencial y dada la falta de tiempo, ocasionaba que muchos datos, especialmente si eran normales, no fueran registrados. Por ello se inició el proceso de automatización del registro de laboratorio de manera que actualmente cualquier analítica es validada por el analista y llega a la HSE para su recepción por el clínico; una vez recepcionada toda la información incluida en la misma se inserta en las hojas de seguimiento analítico sin necesidad de intervención manual del profesional. Esta medida ha supuesto un cambio muy relevante en la calidad de los registros de los valores analíticos.

Otro proceso que supuso una mejora fue el de la obligatoriedad del diagnóstico basado en codificación por la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) lo que facilitó la homogeneidad en la clasificación diagnóstica.

La dispensación electrónica también ha supuesto un avance significativo. Ha permitido disponer de más tiempo en consulta al disminuir la demanda burocrática por repetición de recetas que con este sistema pueden retirarse directamente desde la farmacia. Las prescripciones se realizan en más del 95% a través del sistema informático lo que permite un registro de calidad de las mismas en cuanto al registro del principio activo, dosificación, fechas de inicio y fin y costes.

La elaboración de hojas de ayuda al diagnóstico y seguimiento también fue de gran ayuda. Así debido al bajo registro de tabaquismo se propuso crear una hoja informática que facilitara el diagnóstico y seguimiento del paciente fumador incluyendo la valoración de las escalas de dependencia.

Igualmente en el caso de la osteoporosis, gracias al estudio ESOSVAL, se elaboró una hoja que recogiera todas las variables que garantizan una buena calidad de atención a los pacientes en riesgo de osteoporosis o con el diagnóstico de osteoporosis.

FIGURA 3. SEGUIMIENTO DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO
ESCARVAL MEDIANTE HOJA CODIFICADA

Variables de Hoy

Follow up screen

General Cardiovascular

Ad. Vas Glucosa Ad. Vas Lip Ad. Recardiol Nuevo

De 1 7 de 39 de

	10/04/09	11/06/09	18/04/09	14/10/08	20/07/08	11/07/08	04/07/08	11/06/08	04/06/08	15/06/08	20/05/08	02/05/08
TAB			190	174	130		124		120			
TAD			68	56	90		80		89			
FC	Fir		70									
Talla	cm				110		114					
Peso	kg				36		35		33			
DIC	mg/dL				24.7							
P Abdominal	mm											
Colesterol	Kcal/día											
Glu media	mg/dL											
Información sobre RCV	No consta											
Consejo Diete	No consta											
Consejo Ejercicio	No consta											
Cumplimiento diet	No consta											
Heduo y Fármacos	No consta											
Talcoo ATM	No consta		Si									
Ras. giro	No consta											
Tenda Gta e Radiografía	No consta											
SOS RCV	No consta		NH									
RCV	No consta		Moderado									
I tablica/trazo dcho	I											
I tablica/trazo izdo	I											
GLUCOSA (SANGRE)	mg/dL		109		1006					90	90	
HEMOGLOB. A1c (%)	%				11					7		
COLESTEROL TOTAL (m)	mg/dL									460	390	
COLESTEROL HDL (m)	mg/dL									50	65	
COLESTEROL LDL (m)	mg/dL									151	210	
TRIGLICÉRIDOS (SANGRE)	mg/dL									926	215	
CREATININA (SANGRE)	mg/dL				.07					90	200	
UREA	mg/dL									.8	2.2	
SODIO	mEq/L									90	50	
POTASIO	mEq/L									145	140	
C.MICROALBUMINURIA (UOJA)	mg/mg									4.3	4.3	
PROTEÍNAS EN URINA	No consta									160	70	
REL GLUCORIAMIL EXTERNO												
PROTEÍNAS EN ORINA	mg/24h											

Adherencia al Tratamiento DE SALUD

Recordatorio Actualizar Anular Cancelar

DESCRIPCIÓN DE LA BASE DE DATOS: NÚMERO DE PACIENTES, TERRITORIO QUE CUBRE, NIVELES ASISTENCIALES, PATOLOGÍAS INCLUIDAS, VARIABLES INCLUIDAS

La base de datos se extrae de la práctica clínica habitual, por tanto recoge todas aquellas variables susceptibles de ser analizadas porque están codificadas en la HSE. Ahora bien, es la comisión de valoración de las peticiones de extracción de datos la que valora la pertinencia y viabilidad de las variables solicitadas pudiendo modificar algunas de ellas si no se aprecia relación directa con el objetivo del estudio.

Muchos son los procesos automatizados en el registro de la atención sanitaria en la HSE: el proceso diagnóstico, el tratamiento, la interconsulta a otros profesionales, las pruebas complementarias solicitadas, las pruebas de imagen, la remisión a urgencias o el ingreso hospitalario, o el proceso de incapacidad temporal. Todos ellos son susceptibles de valoración en un proyecto de investigación. Por ello la capacidad de las HSE actuales para generar nuevos conocimientos, es enorme y muy valiosa si se permite el acceso regulado pero fluido a las mismas.

Uno de los principales problemas de la falta de control de las patologías crónicas es la falta de adherencia a la prescripción realizada por el profesional. Sin embargo, la valoración de la adherencia es compleja toda vez que conocer si un paciente ha tomado la medicación no es posible desde la HSE y sólo puede hacerse a través de cuestionarios validados o de procedimientos más complejos como el recuento de comprimidos o los monitores electrónicos MEMS (medication electronic monitoring system). Sin embargo la existencia de la HSE ha posibilitado nuevas formas de aproximación al tema como es el concepto de persistencia o tiempo que el paciente está cubierto por la medicación prescrita en base al registro de la HSE. Es decir que valora si el paciente retira la medicación de la farmacia (lo que no garantiza que la haya tomado) pero es evidente que no puede tomar el fármaco si no lo retira

de la farmacia. Se considera buena persistencia si el paciente tuvo cubiertos el 80% de los días por la medicación retirada de la farmacia.

PASOS A SEGUIR A LA HORA DE HACER UN ESTUDIO OBSERVACIONAL BASADO EN LA HISTORIA DE SALUD ELECTRÓNICA. EJEMPLO: ESTUDIO ESCARVAL

El proceso de petición de datos no es sencillo y requiere de experiencia en investigación pero también de recursos humanos y de tiempo para realizar todos los trámites necesarios. Para solicitar la extracción de datos de la HSE es preciso:

- Redactar un proyecto de investigación completo que incluya todos los apartados clásicos del mismo: Introducción y justificación, objetivos, hipótesis, metodología (diseño, criterios de selección de pacientes, tamaño muestral, justificación de las variables solicitadas, estrategia de análisis, presupuesto, aspectos éticos, limitaciones del estudio), utilidad y aplicabilidad de los resultados esperados y bibliografía.
- Es recomendable, y desde luego obligado si se trata de un proyecto que incluya medicamentos, que sea valorado previamente por la AEMPS para su clasificación.
- Igualmente es precisa la valoración por un Comité de ética e investigación clínica (CEIC) que emita un informe que avale la idoneidad del estudio.
- Una vez realizado el protocolo, clasificado por la AEMPS y valorado por el CEIC se presenta a la comisión de valoración de petición de extracción de datos de la HSE de la Conselleria de Sanitat. Esta comisión puede aceptarlo sin modificaciones o con modificaciones, o denegar la petición. Si se sugieren modificaciones al proyecto deben realizarse y volver a presentar la solicitud a la comisión. Si se rechaza pueden hacerse alegaciones y el estudio puede reconsiderarse o confirmarse la denegación.

- Una vez aceptado el protocolo por la comisión se traslada al servicio de información sanitaria para la extracción de los datos. Este proceso es clave y no es sencillo toda vez que pueden surgir errores o diferentes interpretaciones en las variables solicitadas. Es muy importante que pueda haber una comunicación fluida entre el investigador principal del proyecto o algún miembro del equipo investigador experto en la codificación de las variables y los técnicos responsables de la extracción de datos. Por ejemplo en la extracción de datos del proyecto ESCARVAL se confundió la petición de la variable hemoglobina glicosilada utilizada para valorar el control de la diabetes por la hemoglobina que mide el grado de anemia. Los valores recepcionados no se correspondían con los esperados toda vez que en el primer caso la mayoría debería estar en torno a 6-8 y en el segundo en torno a 12. No identificar estos errores puede llevar a conclusiones muy desviadas de la realidad. El error puede estar tanto en la petición como en la extracción. El proceso de extracción de datos puede ser largo dependiendo de la disponibilidad de recursos en la unidad de extracción, puesto que muchas veces sus tareas son compartidas con otras peticiones de información de las autoridades sanitarias o las gerencias, que al ser necesarias para la gestión del día a día o para los informes oficiales, siempre tienen prioridad. Y también depende del número de peticiones con fines de investigación que se produzcan. Puede decirse que este proceso puede durar semanas o meses por lo que la paciencia es una virtud imprescindible.
- Una vez realizada la extracción y firmado el compromiso de confidencialidad los datos recepcionados deben ser depurados para poder disponer de bases que se adapten bien a los objetivos del estudio. Este proceso tampoco es sencillo y requiere de la colaboración de profesionales informáticos que tengan experiencia en el manejo de bases de datos poblacionales. En el proyecto ESCARVAL cada extracción recibida suele llevar varias semanas de depuración antes de estar disponible para el análisis estadístico. Por ejemplo una de las variables más

complejas es la valoración de los tratamientos, pues se recibe la fecha de cada prescripción realizada del fármaco durante el periodo de seguimiento, lo que supone un número de datos muy elevado que debe reconducirse a variables susceptibles de análisis estadístico más directo. En este mismo proceso se comprueba también la existencia de valores extremos no válidos o no plausibles desde el punto de vista biológico.

- Una vez depurada la base es preciso del concurso de profesionales estadísticos como miembros del equipo investigador. Además conviene contar con la asesoría de expertos en el manejo de bases poblacionales. En el proyecto ESCARVAL se cuenta con la colaboración del Departamento de Epidemiología y Salud Pública de la Universidad de Loyola en Chicago que ha participado y participa tanto en el estudio Framingham como en el NHANES. Es importante centrarse en los objetivos principales del estudio pues tras el análisis surgen nuevas hipótesis que llevan a objetivos complementarios, que en ocasiones, pueden resolverse con la información recibida o en otras, puede ser preciso solicitar información adicional, es decir, una nueva extracción de datos. Este aspecto es importante pues si la comisión de autorización de la extracción de datos valora estas situaciones como propias e inherentes al proceso de investigación, facilitará el proceso de nueva petición de información complementaria.
- Una vez analizados los resultados pertinentes y ajustados a los objetivos planteados debe darse difusión a los mismos para que sean conocidos por la comunidad científica y repercutan en la mejora de la atención a los pacientes. Por ello es preciso que sean publicados en revistas de la mayor difusión posible. También es necesario revertir la información a la institución que la ha posibilitado, mediante la realización de un informe con los principales resultados y conclusiones, en nuestro caso a la Consellería de Sanitat. La presentación de los resultados en las reuniones y congresos científicos pertinentes facilita no sólo la difusión de los resultados sino también el debate y discusión de los aspectos más polémicos o poco aclarados.

PRINCIPALES PUBLICACIONES CIENTÍFICAS OBTENIDAS DEL ANÁLISIS DE LA BASE DE DATOS

1. Gil-Guillén V, Hermida E, Pita-Fernández S, Palazón-Bru A, Durazo-Arvizu R, Pallarés-Carratala V, Orozco-Beltrán D, Carratala-Munuera C, López-Pineda A, Navarro J. A cardiovascular educational intervention for primary care professionals in Spain: positive impact in a quasi-experimental study. *Br J Gen Pract.* 2015 Jan; 65: 630.
 - a. Los profesionales sanitarios que participan en Escarval (n=941), médicos y enfermeros de atención primaria, han recibido cursos de actualización en patología cardiovascular en formato mixto online y presencial en forma de talleres. Este estudio presenta la influencia de esta formación en el registro de factores de riesgo cardiovascular en la historia de salud electrónica, en comparación con un grupo control, siendo significativamente mayor el registro de colesterol, perímetro abdominal, glucosa, valoración del riesgo según la escala SCORE, consumo de alcohol y microalbuminuria.
2. Téllez-Plaza M, Orozco-Beltrán D, Gil-Guillén V, Navarro-Pérez J, Pallarés V, Valls F, Fernández A, Martín-Moreno JM, Sanchís C, Domínguez-Lucas A, Redón J. Hypertension and risk of events associated to reduced eGFR the ESCARVAL-risk study. *J Hypertens.* 2015 Jun; 33 Suppl 1: e32-3.
 - a. ESCARVAL RISK es la cohorte de 54.620 pacientes con hipertensión arterial y/o diabetes mellitus y/o dislipemia. El 14.4% presenta un filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m² y un 3.3% menor de 45 ml/min/1.73 m². Tras un seguimiento medio de 3.3 años, se registraron 960 fallecimientos. Los pacientes con FG<45 presentaron un aumento significativo del riesgo de mortalidad (HR 1.83, 1.28-2.62; CI 95%). La relación inversa entre el FG y el riesgo de mortalidad se mantiene en los pacientes con hipertensión arterial pero no en los normotensos.

3. Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D, Redón J, Pita-Fernández S, Navarro-Pérez J, Pallarés V, Valls F, Fluixá C, Fernández A, Martín-Moreno JM, Pascual-de-la-Torre M, Trillo JL, Durazo-Arvizu R, Cooper R, Hermenegildo M, Rosado L. Rationale and methods of the Cardiometabolic Valencian Study (ESCARVAL-Risk) for validation of risk scales in Mediterranean patients with hypertension, diabetes or dyslipidemia. *BMC Public Health*. 2010 Nov 22; 10: 717.
 - a. Publicación del protocolo de estudio de la cohorte ESCARVAL RISK describiendo los objetivos, criterios de selección, la metodología, el tamaño muestral. Sirve de referencia para las demás publicaciones de la cohorte evitando tener que describir en detalle la metodología en cada publicación.
4. Hurtado I, Sanfélix-Gimeno G, Baixauli-Pérez C, Peiró S, Sanfélix-Genovés J. Impact on the population of different bone mineral density testing criteria and appropriateness of densitometries in the ESOSVAL cohort, Spain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan; 99(1): 142-50.
 - a. Análisis de los criterios de diferentes guías para la petición de densitometría ósea en una amplia población de la cohorte ESOSVAL, de 11.035 hombres y mujeres, evidenciando una gran variabilidad de la población a realizar la prueba en función del criterio empleado: del 17% al 80% de los mayores de 50 años.
5. Sanfélix-Gimeno G, Sanfélix-Genovés J, Rodríguez-Bernal CL, Peiró S, Hurtado I. Prevalence, determinants, and inappropriateness of calcium supplementation among men and women in a Spanish Mediterranean area: cross-sectional data from the ESOSVAL cohort. *J Bone Miner Res*. 2013 Nov; 28(11): 2286-94.
 - a. Analiza la prevalencia de los determinantes y la prescripción inapropiada de suplementos de calcio en la cohorte ESOSVAL de 11.035 pacientes de la Comunidad Valenciana, observando un elevado uso inapropiado, muchas veces por sobredosificación de calcio, pero también por infra-utilización de la vitamina D en pacientes de alto riesgo.

El uso generalizado de la Historia Clínica Electrónica (HCE) es el amanecer de una nueva era en la que las guías basadas en la evidencia van a poder ser más fácilmente aplicadas al cuidado del paciente y pueden también permitir que los pacientes participen más activamente en su propia salud. Estamos experimentando actualmente sólo el primer potencial de lo que la HCE puede suponer en la mejora en los resultados clínicos, en nuestros ejemplos en patología cardiovascular y osteoporosis. Con una visión pragmática en contraposición a la visión explicativa de los ensayos clínicos u otro tipo de estudios publicados.

PALABRAS CLAVE

Estudios observacionales

Estudios en los que no se realiza intervención por parte del investigador que se limita a observar y medir una o más variables en los sujetos de estudio. Si no hay seguimiento evolutivo de la misma se denominan observacionales descriptivos. Si se analiza su evolución y su asociación con la aparición de determinados eventos se denominan observacionales analíticos.

Estudios de cohortes

Estudios observacionales analíticos en los que el investigador no realiza intervención alguna, se limita a observar la exposición. Generalmente, con dos grupos, grupo expuesto y grupo no expuesto, a un determinado factor de riesgo. Se analiza de forma prospectiva la aparición de un determinado evento en ambos grupos y se analiza la diferencia. Permite identificar factores de riesgo o factores protectores.

Historia de salud electrónica

Historia de salud utilizada en la práctica clínica habitual en formato electrónico que debe permitir el acceso a la misma información por todos los

profesionales que atienden a un paciente en el sistema de salud. Historia de salud compartida. Permite además disponer de información centralizada para la realización de estudios de investigación que aporten información de gran interés para el análisis de toda la historia natural de las enfermedades desde la prevención hasta sus factores de riesgo, su diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.

Estudio Escarval

Estudio cardiometabólico valenciano. Estudio de cohortes basado en el análisis de la historia de salud electrónica, de ámbito poblacional en la comunidad valenciana, y cuyo objetivo principal es analizar el impacto actual de los factores de riesgo conocidos y nuevos sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular. Realizado sobre dos cohortes de pacientes: Escarval, riesgo de pacientes con alguno de 3 factores de riesgo mayores (hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia), iniciado en 2008 y finalizado en 2012, actualmente en fase de publicación de resultados. Escarval, prevención de pacientes de población general iniciado en 2008 y que finalizara el seguimiento en 2017.

Estudio Esosval

Estudio de osteoporosis valenciano. Estudio de cohortes basado en el análisis de la historia de salud electrónica, de ámbito poblacional en la comunidad valenciana, y cuyo objetivo principal es analizar el impacto actual de los factores de riesgos conocidos y nuevos sobre la incidencia de fractura por osteoporosis. Cinco años de seguimiento 2009-2013. Subestudios: Esosval-R de validación de una escala de riesgo de fractura por osteoporosis; Esosval-F de análisis de la adecuación terapéutica preventiva de la osteoporosis y del impacto de la formación recibida por los colaboradores del estudio; Esosval-AD de análisis de la adherencia a los tratamientos preventivos de la osteoporosis.

REFERENCIAS

1. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary Heart disease incidence in Northern and Southern Europeans populations: a reanalysis of the seven countries study for an European coronary risk chart. *Hearth* 2000; 84: 238-44.
2. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Villar F, Herruzo R. Mortality attributable to cardiovascular risk factors in Spain. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(Suppl1): S18-S21.
3. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damián J, Alvarez R, Marín A; investigadores del estudio ZACARIS. [Coronary disease risk attributable to cardiovascular risk factors in the Spanish population]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Dec; 60(12): 1250-6.
4. Folsom AR. Classical and novel biomarkers for cardiovascular risk prediction in the United States. *J Epidemiol*. 2013; 23(3): 158-62.
5. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: Executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010; 122: 2748-64.
6. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011; 42: 517-584.
7. Grover SA, Lowensteyn I, Esrey KL, Steinert Y, Joseph L, Abrahamowicz M. Do doctors accurately assess coronary risk in their patients? Preliminary results of the coronary health assessment study. *BMJ*. 1995; 310: 975-978.
8. Montgomery AA, Fahey T, MacKintosh C, Sharp DJ, Peters TJ. Estimation of cardiovascular risk in hypertensive patients in primary care. *Br J Gen Pract*. 2000; 50: 127-128.
9. Burke HB, Hoang A, Becher D, et al. QNOTE: an instrument for measuring the quality of EHR clinical notes. *J Am Med Inform Assoc*: 2014; 21: 910-916.

10. Burke HB, Sessums LL, Hoang A, et al. Electronic health records improve clinical note quality. *J Am Med Inform Assoc.* 2015 Jan; 22(1): 1 99-205.
11. Edwards ST, Neri PM, Volk LA, Schiff GD, Bates DW. Association of note quality and quality of care: a cross-sectional study. *BMJ Qual Saf.* 2014 May; 23(5): 406-13. doi: 10.1136/bmjqs-2013-002194. Epub 2013 Nov 28.
12. Beswick, AD.; Brindle, P.; Fahey, T.; Ebrahim, S. A systematic review of risk scoring methods and clinical decision aids used in the primary prevention of coronary heart disease. London: Royal College of General Practitioners (UK) National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance; 2008.
13. Gordon WJ, Polansky JM, Boscardin WJ, Fung KZ, Steinman MA. Coronary risk assessment by point-based vs. Equation-based framingham models: Significant implications for clinical care. *J Gen Intern Med.* 2010; 25: 1145-1151.
14. Curb JD, Abbott RD, MacLean CJ, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Sharp DS, et al. Age-related changes in stroke risk in men with hypertension and normal blood pressure. *Stroke.* 1996; 27: 819-824.
15. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke.* 1991; 22: 983-988.
16. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. *BMJ.* 2011; 342: d124.
17. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: The reynolds risk score for men. *Circulation.* 2008; 118: 2243-2251.
18. Collins GS, Altman DG. An independent and external validation of qrisk2 cardiovascular disease risk score: A prospective open cohort study. *BMJ.* 2010; 340: c2442.
19. Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, Thijs A, Sattar N, Smulders YM. Integrating information from novel risk factors with calculated risks. *Circulation.* 2011; 124: 741-745.

20. Collins GS, Altman DG. An independent and external validation of qrisk2 cardiovascular disease risk score: A prospective open cohort study. *BMJ*. 2010; 340: c2442.
21. Ekundayo OJ, Vassar SD, Williams LS, Bravata DM, Cheng EM. Using administrative databases to calculate framingham scores within a large health care organization. *Stroke*. 2011; 42: 1982-1987.
22. Franks P, Tancredi DJ, Winters P, Fiscella K. Including socioeconomic status in coronary heart disease risk estimation. *Ann Fam Med*. 2010; 8: 447-453.
23. Richards A, Cheng EM. Stroke risk calculators in the era of electronic health records linked to administrative databases. *Stroke*. 2013 Feb; 44(2): 564-9.
24. Roumia M, Steinhubl S. Improving cardiovascular outcomes using electronic health records. *Curr Cardiol Rep*. 2014 Feb;16(2):451. doi: 10.1007/s11886-013-0451-6.
25. Dregan A, Toshke MA, Wolfe CD, Rudd A, Ashworth M, Gulliford MC; eCRT Research team. Utility of electronic patient records in primary care for stroke secondary prevention trials. *BMC Public Health*. 2011 Feb 7; 11: 86.

4

BIFAP: BASE DE DATOS PARA LA INVESTIGACIÓN FARMACOEPIDEMIOLÓGICA EN ATENCIÓN PRIMARIA

*Julio Bonis Sanz, Miguel Gil García, Consuelo Huerta Álvarez,
Arturo Álvarez Gutiérrez, Miguel Ángel Maciá Martínez,
Dolores Montero Corominas, en nombre del equipo BIFAP**

1. DESCRIPCIÓN DE LA BASE DE DATOS BIFAP

Introducción

BIFAP (Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención primaria, <http://bifap.aemps.es/>) es una base de datos de base poblacional con información longitudinal que integra la información contenida en historias clínicas electrónicas generadas en el primer nivel asistencial por médicos de familia y pediatras. Se trata de una base de datos financiada y gestionada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) perteneciente al Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad y con la que colaboran 9 Comunidades Autónomas (CCAA).

Los médicos de atención primaria en el Sistema Nacional de Salud (SNS) actúan como punto de acceso a todo el sistema sanitario y por tanto coordinan y registran toda la actividad realizada tanto en el primer nivel asistencial como en el nivel más especializado. La Atención Primaria en el SNS se organiza mediante asignación capitativa de modo que cada equipo de atención primaria (compuesto por médico y enfermera) tiene

asignado un cupo de pacientes de un tamaño entre 1000 y 3000 pacientes. La mayor parte de la población española está asignada por tanto a uno de estos cupos. Cabe destacar que en el SNS la población menor de 14 años es atendida por pediatras de atención primaria, pasando a partir de esta edad a ser atendidos por especialistas en medicina familiar y comunitaria. Como consecuencia del modelo asistencial, la mayor parte de las recetas de los medicamentos sujetos a prescripción y especialmente aquellos financiados por el SNS son emitidas desde Atención Primaria y registradas electrónicamente. Todas estas características hacen de BIFAP una base de datos idónea para la realización de estudios de farmacoepidemiología.

Características de la base de datos

Los datos de las historias clínicas son incluidos si cumplen ciertos criterios de calidad de registro. Actualmente la base de datos BIFAP incluye información anonimizada y registrada prospectivamente de 5714 cupos de atención primaria (siendo 843 cupos de pediatría) con información hasta finales del año 2014. El número total de pacientes válidos para estudio es de 7,6 millones (de los cuales 1,3 millones incluyen información pediátrica), lo que representa 38,6 millones de personas-año de seguimiento. El tiempo de seguimiento promedio por paciente es de 5,1 años y el número de pacientes con seguimiento hasta 2014 es de 3,4 millones.

Los datos en BIFAP se actualizan anualmente. Aquellos pacientes de los que se deja de recibir información, bien porque cambian a un médico que no participa o bien porque el médico al que está asignado deja de participar, se mantienen en la base de datos. Se trata por tanto de una cohorte dinámica de pacientes.

La población incluida en BIFAP es comparable con la población española respecto a su estructura demográfica (edad y sexo) y abarca un 44,1% de la población de las 9 CCAA que participan actualmente en el proyecto.

Información incluida

La historia clínica electrónica en atención primaria incluye información demográfica, prescripciones de fármacos, diagnósticos, interconsultas a otros niveles asistenciales, resultados de pruebas diagnósticas, vacunas, registros de procedimientos, etc. Dado que los datos se reciben de varias CCAA con modelos de datos diferentes, durante el paso a producción de la base de datos cada fuente de datos se somete a un proceso de armonización integrándose en el modelo de datos común de BIFAP para poder ser explotada con fines epidemiológicos.

Socio-demográfica:

Se registra la edad, el sexo y la fecha en la que el paciente se incluye en el cupo (fecha de apertura de historia clínica). No se dispone de información sobre nivel socioeconómico de los pacientes y aunque hay algunos diagnósticos en primaria referidos a problemas socioeconómicos como “pobreza” o “desempleo” su registro es muy variable entre los distintos médicos lo que limita su uso en investigación. La fecha de fallecimiento normalmente se recoge, pero su causa no siempre está registrada, ya que depende de si el médico de atención primaria refleja dicha información en la historia.

Eventos diagnósticos:

En general el proceso de registro de un diagnóstico en la historia clínica de atención primaria es el siguiente: en cada encuentro clínico el médico identifica los motivos de consulta del paciente y para cada uno de ellos crea en caso necesario un nuevo episodio clínico. Para cada nuevo episodio el médico introduce en el sistema informático algunas palabras y el sistema sugiere una lista de términos incluidos en su diccionario, cada uno de ellos asignado a un código diagnóstico determinado.

Una vez creado el episodio y seleccionado el término para ese episodio, el médico puede si lo desea modificar el texto del episodio o añadir información adicional en forma de comentarios en lenguaje natural. Esta información en texto libre, previa anonimización, es utilizada en BIFAP para una mejor caracterización de los eventos, validación de los mismos o para la identificación de eventos no correctamente codificados.

Actualmente coexisten en BIFAP dos sistemas de codificación de diagnósticos con distinto nivel de granularidad: la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP) en sus dos versiones (ICPC-2 1998) y la Clasificación Internacional de Enfermedades en su versión 9, modificación clínica, CIE9-MC.

La CIAP es el sistema de codificación de los problemas de salud (motivos de consulta y diagnósticos clínicos) y actividades asistenciales más frecuentes en atención primaria elaborado por el comité internacional de clasificación de la organización mundial de médicos de familia, WONCA International Classification Committee (WICC). La elección de los motivos de consulta de la CIAP se basa en la forma de presentación de las enfermedades en el primer nivel asistencial y dado que muchas enfermedades se presentan en fases tempranas y poco definidas, su nivel de detalle (granularidad) es menor que el de otros sistemas de clasificación como CIE9. Patologías de presentación infrecuente normalmente carecen de un código propio en CIAP y son clasificadas en categorías misceláneas.

La CIE9 es el sistema de codificación de enfermedades y procedimientos de la Organización Mundial de la Salud y se utiliza con fines de explotación estadística especialmente a nivel hospitalario aunque en los últimos años se está introduciendo también en los sistemas de información de atención primaria.

Para integrar ambos diccionarios junto con los términos adicionales más frecuentemente introducidos por los médicos, BIFAP ha desarrollado una

taxonomía propia mapeada a CIAP y CIE9 a través de identificadores únicos de concepto de la meta-ontología UMLS “Unified Medical Language System” (Bodenreider O, 2004).

Prescripción de medicamentos

La información sobre prescripciones en BIFAP incluye el nombre de la presentación comercial, el principio o principios activos, la cantidad, la duración, la posología, la dosis y el episodio al que se ha asociado la prescripción que en muchas ocasiones coincide con la indicación. Las prescripciones están codificadas siguiendo el sistema de clasificación ATC “Anatomical Therapeutic Chemical” (WHO Collaborating Centre, 2012).

BIFAP incluye las prescripciones realizadas por médicos de atención primaria. Estas se cumplimentan en la historia clínica electrónica junto con la información detallada sobre dosis, duración y posología. Algunas de las CCAA participantes han comenzado a poner en marcha en años recientes sistemas de receta electrónica lo que permite registrar no solo la prescripción sino también la dispensación en farmacias.

Los medicamentos de dispensación o administración hospitalaria no están incluidos en BIFAP; tampoco se incluyen los medicamentos prescritos por médicos de segundo nivel asistencial o en el sector privado para los que no haya un seguimiento posterior del tratamiento por parte del médico de atención primaria. La medicación dispensada en farmacias sin receta médica tampoco está incluida en BIFAP.

Interconsultas a otros niveles asistenciales:

Los pacientes atendidos por otros especialistas, bien de manera ambulatoria o mediante ingreso hospitalario, suelen haber sido derivados previamente por el médico de atención primaria. En el caso de pacientes hospitalizados

tras una visita al servicio de urgencias hospitalaria es frecuente que tras el alta acudan al médico de primaria para su seguimiento, por lo que en la mayoría de los casos existe información registrada en la historia clínica sobre la atención recibida en otros niveles asistenciales, mucha de ella en forma de notas en lenguaje natural.

Otros:

La historia clínica electrónica permite el registro estructurado de información sobre salud como procedimientos, variables de estilo de vida (tabaquismo, alcohol), peso, talla, tensión arterial, administración de vacunas, etc.

Los datos de resultados de las pruebas de laboratorio son introducidos bien manualmente por el médico o, lo que es cada vez más frecuente, volcados directamente por los sistemas de información de laboratorio en la historia clínica. Los resultados de pruebas de imagen se almacenan en forma de informes en lenguaje natural.

Fortalezas y limitaciones

Fortalezas de BIFAP:

- Su gran tamaño muestral y el hecho de que sea una fuente de datos de base poblacional cubriendo el 44,1% de la población de las CCAA que participan actualmente.
- Su representatividad respecto a la práctica clínica habitual.
- El control de calidad al que se somete a la información.
- La disponibilidad de los registros clínicos de médicos de atención primaria incluyendo las notas clínicas en lenguaje natural.
- La información detallada sobre las prescripciones de medicamentos que incluye el episodio asociado, dosis y duración.
- Su accesibilidad y eficiencia a la hora de realizar estudios epidemiológicos sin necesidad de largos tiempos de espera.

Limitaciones de BIFAP:

- La información sobre la actividad realizada en otros niveles depende de lo registrado por el médico de atención primaria.
- La causa de muerte no se registra de manera sistemática.
- Los resultados de pruebas de laboratorio y de imagen no están registrados sistemáticamente de manera estructurada. Por tanto es más probable que se registre un resultado anormal que un resultado dentro de la normalidad.
- No está disponible la información sobre los medicamentos administrados o dispensados en el hospital, prescritos en dispositivos asistenciales privados o dispensados sin receta en farmacias comunitarias.
- El episodio al que está asociada una prescripción no siempre equivale a la indicación para la que se prescribió el medicamento.

Validación

La validez de BIFAP como fuente de datos depende de la fiabilidad y exhaustividad de los datos registrados por el médico de atención primaria. Por ello los datos brutos enviados por las CCAA participantes son sometidos a distintos procesos de revisión durante la integración en BIFAP. La evaluación de la calidad de los datos se realiza también a nivel de paciente incluyendo en la base de datos solo aquellos individuos que cumplen ciertos criterios de consistencia respecto a la edad, sexo y detalles de registro.

La historia clínica del paciente, incluyendo las notas clínicas en lenguaje natural debidamente anonimizado, está disponible en BIFAP lo que permite realizar estudios de validación revisando dichas notas para estimar la probabilidad de que un evento identificado en la base de datos mediante una determinada estrategia de búsqueda sea cierto. Esto permite estimar el valor predictivo positivo de esa estrategia de búsqueda.

A fecha de hoy se han publicado diversos estudios que incluyen la validación de eventos mediante revisión de las notas clínicas en BIFAP (de Abajo FJ y cols, 2013; de Abajo FJ y cols, 2014; García-Poza P y cols, 2015; Gil M y cols, 2011; Martín-Merino Ey cols, 2015). Dos de estos estudios incluyeron además el envío de cuestionarios a los médicos que registraron originalmente los datos para la confirmación en origen del evento (de Abajo FJ y cols, 2013; de Abajo FJ y cols, 2014). Los resultados mostraron un alto grado de correspondencia entre la validación realizada por el médico en origen con la realizada por el personal de BIFAP revisando las notas de la historia clínica electrónica, aunque la tasa de respuesta de los médicos al cuestionario fue baja.

Otros trabajos de validación han sido realizados en el contexto de proyectos de investigación colaborativos en los que BIFAP ha participado. Por ejemplo en el proyecto SAFEGUARD, cuyo objetivos es la evaluación de ciertos riesgos asociados a la medicación antidiabética (SAFEGUARD Consortium, 2015) se validaron siete eventos en el ámbito cardiovascular, de patología pancreática y cáncer y se encontró que los eventos identificados mediante códigos diagnósticos tenían un alto valor predictivo positivo (85%-97.5%) cuando se revisaron las notas de la historia clínica.

La exhaustividad (sensibilidad) de los diagnósticos registrados en BIFAP se ha evaluado mediante comparación con otras bases de datos internacionales. En estos estudios las incidencias y prevalencias de distintos eventos se compararon entre las distintas bases de datos, mostrando resultados similares (Requena G y cols, 2014; Huerta C y cols, 2015).

Respecto a la información sobre exposición a fármacos, la exhaustividad y fiabilidad es generalmente muy alta dado el rol de coordinación asistencial del médico de atención primaria en el SNS y a que la mayor parte de las prescripciones son generadas a través del software de historia clínica y por tanto registradas electrónicamente (de Hoyos MC y cols, 2014).

Políticas de acceso y aspectos éticos

BIFAP es gestionada por la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS y cuenta con la colaboración de nueve CCAA. Dicha colaboración se formaliza a través de un convenio de colaboración. Un Comité Asesor en el que están representadas todas las CCAA participantes y la propia AEMPS realiza un seguimiento periódico del programa BIFAP.

La base de datos BIFAP da apoyo a las actividades propias de la AEMPS y está accesible para la realización de estudios farmacoepidemiológicos por investigadores adscritos a organismos públicos y por médicos de atención primaria colaboradores del proyecto. Los investigadores deben enviar un protocolo de investigación que debe ser aprobado, una vez evaluado, por un Comité Científico independiente.

BIFAP dispone de un equipo multidisciplinar que ofrece apoyo a los investigadores en la extracción de la información que permita realizar el análisis especificado en el protocolo previamente aprobado. Tras el proceso de extracción se envía al investigador un conjunto de datos (dataset) debidamente anonimizado cuya unidad de análisis es el paciente individual.

La información almacenada en BIFAP no incluye identificadores personales de pacientes o variables que permitan una identificación de los mismos (como dirección postal, teléfono, número de la seguridad social, etc). La información almacenada en forma de lenguaje natural es anonimizada previamente a su inclusión en la base de datos BIFAP mediante algoritmos informáticos. Los datos de identificación de los médicos que registran la información están también encriptados lo que impide la identificación de los mismos.

Información de contacto

Puede encontrarse información detallada sobre el programa BIFAP en:
<http://bifap.aemps.es/>

2. Experiencia con BIFAP

Soporte a la actividad reguladora

La explotación de datos de BIFAP está integrada en las actividades diarias de la AEMPS y ha demostrado ser una herramienta de gran valor en la identificación y evaluación de los riesgos asociados a los medicamentos y en la generación de evidencias científicas en el campo de la farmacoepidemiología. BIFAP se utiliza principalmente para la realización de estudios de seguridad posautorización, en la evaluación del patrón de uso de medicamentos en condiciones reales así como en el análisis del impacto de las acciones reguladoras de la AEMPS encaminadas a minimizar los riesgos.

Diversas herramientas han sido desarrolladas para la extracción y análisis de los datos. Por ejemplo BIFAP Express, a partir de datos precalculados, permite consultar indicadores de utilización de fármacos a nivel poblacional estratificados por edad y sexo. Para ello se han desarrollado distintos módulos que incluyen: tendencia temporal en prevalencia de uso, indicaciones asociadas y dosis diarias prescritas. Los resultados de BIFAP Express son ofrecidos en segundos y pueden ser exportados a distintos formatos para su análisis posterior.

Estudios y publicaciones relevantes

Diversas publicaciones en revistas científicas reflejan la aportación de BIFAP al conocimiento de los riesgos asociados a los medicamentos, tanto en la evaluación de potenciales señales de seguridad (Gil M y cols, 2011) como en la cuantificación de riesgos, entre los que caben destacar los realizados sobre antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos opioides (de Abajo FJ y cols, 2014; García Poza P y cols, 2015) alopurinol (de Abajo FJ y cols 2015), bifosfonatos (Erviti J y cols, 2012; Erviti J y cols, 2013), inhibidores de la bomba de protones (Chacon A y cols, 2010).

Asímismo se han realizado estudios centrados en la descripción de patrones de uso de medicamentos como por ejemplo el uso de fármacos hipolipemiantes en altas dosis en prevención primaria y secundaria de evento cardiovascular (Macias D y cols, 2013; Macias D y cols, 2015), de fármacos contra la demencia tipo Alzheimer (Bonis J y cols, 2013) y de benzodiacepinas (Huerta C y cols, 2015).

Finalmente cabe destacar la utilidad de BIFAP para evaluar el impacto de medidas de minimización de riesgo; por ejemplo un estudio mostró el impacto de las medidas tomadas por la AEMPS en relación a los inhibidores de calcineurina tópica (Oliva B y cols, 2012).

Desafíos y líneas futuras de desarrollo

BIFAP comparte algunos desafíos comunes a la explotación de bases de datos secundarias con fines farmacoepidemiológicos. Entre ellos merece la pena destacar tres líneas de trabajo: a) la estandarización en la definición de caso o evento que permita hacer reproducible la identificación de un mismo evento en bases de datos diferentes o en periodos distintos dentro de la misma base de datos (Lanes, 2015); b) la correcta medición de la exposición al fármaco lo que implica resolver problemas tales como los fenómenos de avituallamiento de fármacos (stock-pilling) o la diferenciación entre prescripción, dispensación y administración de un fármaco; y c) la identificación de estrategias óptimas de imputación de valores ausentes (missing) y atípicos (outliers) y el impacto en la interpretación de resultados de dichas estrategias.

Por su propia naturaleza BIFAP se enfrenta además a retos específicos entre los que se encuentran:

- a) La heterogeneidad de las fuentes de datos (historia clínica electrónica de distintas CCAA) exige el desarrollo de sistemas para la gestión de correspondencias entre distintas taxonomías de registro

(ej CIE9, CIE10, CIAP). También requiere el análisis de cómo los distintos sistemas de soporte a la codificación puestos a disposición del médico durante el acto clínico influyen en la probabilidad de identificar un evento durante la realización de un estudio. En esta misma área estaría incluida la creación de interfaces de interoperabilidad entre los distintos modelos de datos utilizados para la recogida de información estructurada (analíticas, peso, talla, formularios protocolizados).

b) La mejora en los sistemas de procesamiento de las notas clínicas registradas en lenguaje natural (Nadkarni 2011). Entre otros aspectos es necesario trabajar en algoritmos de interpretación del contexto (resolución de anáforas, desambiguación semántica) y en el tratamiento de los modificadores semánticos de incertidumbre (como por ejemplo “posible ictus”, “descartar tuberculosis”).

c) La integración con otras fuentes de datos complementarias a la historia clínica de atención primaria tales como CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos de alta hospitalaria), registro de mortalidad o módulos de prescripción electrónica hospitalarios (POEMs).

*Resto de componentes del Equipo BIFAP: Cristina Amil, Verónica Bryant, Rocío González, Ana Llorente, Carlos León, Elisa Martín, Mónica Ríos.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro más sincero agradecimiento a las Comunidades Autónomas participantes (Aragón, Asturias, Canarias, Cantabria, Castilla y León, Madrid, Murcia, Navarra y La Rioja) y a los médicos que colaboran en el envío de sus historias clínicas. Sin ellos este programa no sería posible.

REFERENCIAS

1. [Bodenreider, 2004] Bodenreider O. The Unified Medical Language System (UMLS): integrating biomedical terminology. *Nucleic Acids Res* 2004; 32: D267-70.
2. [Bonis, 2013] Bonis J, de Hoyos MC, Llorente A, Gil MJ, Montero D, de Abajo FJ. Prevalencia de uso de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su evolución temporal: un estudio descriptivo con la base de datos de atención primaria BIFAP. *Alzheimer. Real Invest Demenc* 2013; 54: 20-27
3. [Chacón, 2010] Chacón García A, Ruigómez A y García Rodríguez LA. Incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en la cohorte poblacional de la base de datos en Atención Primaria(BIFAP). *Aten Primaria*.2010; 42: 543-551.
4. [de Abajo, 2013] de Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V, Timoner J, Oliva B, García-Rodríguez LA. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new general practice database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(3): 691-701.
5. [de Abajo, 2014] de Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, Bryant V, Oliva B, Timoner J, García-Rodríguez LA. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Nov;23(11): 1128-38. doi: 10.1002/pds.3617. Epub 2014 Apr 1.
6. [de Hoyos-Alonso, 2014] de Hoyos-Alonso MC, Bonis J, Tapias-Merino E, Castell MV, Otero A.Estimated prevalence of dementia based on analysis of drug databases in the Region of Madrid (Spain). *Neurologia*. 2014 Nov 15. pii: S0213-4853(14)00177-7. doi: 10.1016/j.nrl.2014.08.008. [Epub ahead of print] English, Spanish.
7. [Erviti, 2012] Erviti J, Alonso A, Oliva B, Gorricho J, López A, Timoner J, Huerta C, Gil M, de Abajo FJ. Oral Bisphosphonates are associated with increased risk of atypical femoral fractures in elderly women. *BMJ Open* 2012; 3: e002091.

8. [Erviti, 2013] Erviti J, Alonso A, Gorricho J, López A. Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk in elderly Spanish women: a nested case-control study. *BMJ Open* 2013; 3: e002084 doi: 10.1136/bmjopen-2012-002084.
9. [García-Poza, 2015] García-Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ, Chacón A, Bryant V, García-Rodríguez LA. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2015 Jan 22. doi: 10.1111/jth.12855.
10. [Gil, 2011] Gil M, Oliva B, Timoner J, Maciá MA, Bryant V, de Abajo FJ. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72: 965-8.
11. [Huerta, 2015] Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, Oliva B et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: A cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015 (in press).
12. [ICPC-2 1998] ICPC-2. International classification of primary care, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 1998.
13. [Lanes, 2015] Lanes S, Brown JS, Haynes K, Pollack MF, Walker AM. Identifying health outcomes in healthcare databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Aug 18. doi: 10.1002/pds.3856. [Epub ahead of print].
14. [Macías, 2013] Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, Montero Corominas D, Gil MJ, de Andrés F, and Catalá-López F. Standard and Intensive Lipid-Lowering Therapy with Statins for the Primary Prevention of Vascular Diseases: A Population-Based Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 70(1): 99-108.
15. [Macías 2015] Macías Saint-Gerons D, de la Fuente C, González D, Montero D et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes que inician terapia intensiva con estatinas para la prevención secundaria de enfermedad vascular en España. *Rev Esp Salud Pública* 2015; 89: 159-171.

16. [Martín-Merino, 2015] Martin-Merino E, de Abajo FJ, Gil MJ. Risk of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome associated with benzodiazepines: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* (In press).
17. [Nadkarni, 2011] Nadkarni PM, Ohno-Machado L, Chapman WW. Natural language processing: an introduction. *J Am Med Inform Assoc*. 2011 Sep-Oct; 18(5): 544-51.
18. [Oliva, 2012] Oliva B, Gil M, Montero D, Huerta C et al. Patterns of topical calcineurin inhibitor drug use. Impact of regulatory actions in off-label use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21(Suppl 3): 156
19. [Requena, 2014] Requena G, Abbing-Karahagopian V, Huerta C, De Bruin ML et al., Incidence rates and trends of hip/femur fractures in five European countries: comparison using e-healthcare records databases. *Calcif Tissue Int* 2014; 94(6): 580-9.
20. [SAFEGUARD Consortium, 2015] SAFEGUARD Consortium. 2015. SAFEGUARD Safety evaluation of adverse reactions in diabetes. [ONLINE] Available at: <http://www.safeguard-diabetes.org/>. [Accessed 01 October 15].
21. WHO Collaborating Centre, 2012] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012.

5

LA BASE DE DATOS SIDIAP: SISTEMA DE INFORMACIÓN PARA EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

Daniel Prieto Alhambra

ANTECEDENTES

La informatización de la historia clínica de Atención Primaria (AP) en Cataluña se llevó a cabo mayoritariamente en el periodo 2000-2004. Este proceso, que contó con la colaboración de miles de profesionales en todo el territorio, constituye sin duda los cimientos de la base de datos SIDIAP. El Institut Català de la Salut, entidad pública que provee servicios sanitarios de AP a través de una red que cubre cerca del 80% de los centros de salud catalanes, apostó en su momento de forma casi unívoca (con contadas excepciones en algunos centros) por el desarrollo y uso de una sola herramienta informática de registro de la historia clínica de AP: el denominado e-CAP.

Por otra parte, el Instituto universitario de Investigación en AP Idiap Jordi Gol (Universitat Autònoma de Barcelona) conocía, a través de diversos programas de movilidad de sus investigadores y a través de congresos y publicaciones, de la existencia de fuentes de datos basadas en la historia informatizada de AP, como la británica General Practice Research Database (actualmente CPRD), que suponían una oportunidad para mejorar la calidad y relevancia de la investigación realizada en la AP en el Reino Unido.

La combinación de los intereses científicos de ambas entidades (el Institut Català de la Salut por una parte, y el Idiap Jordi Gol por otra), en conjunción con la existencia de un conocimiento específico sobre los datos disponibles por parte del SISAP (Sistema de Información de los Servicios de Atención Primaria, ICS), y de investigadores expertos del Idiap Jordi Gol (como el Dr Rafael Ramos o el Dr Bonaventura Bolívar) creó una oportunidad única. Con la colaboración desinteresada de eminentes investigadores del área de BioInformatics y Real World Epidemiology del Reino Unido (Dr Tim Williams, actualmente 'Head of Research' en CPRD; Prof Tjeerd P Van Staa, actualmente en el Health eResearch Centre, Farr Institute for Health Informatics Research), se establecieron en los años 2009-2010 los principios que llevaron a la creación de SIDIAP.

En los años siguientes, SIDIAP creó un comité técnico que ha seguido trabajando en la mejora de la calidad de los datos disponibles en 3 áreas estratégicas: 1.seguridad de los datos; 2.validación de variables y eventos; y 3.vinculación con fuentes externas. Esto llevó a la realización de múltiples estudios de validación (enfermedad cardiovascular, fracturas osteoporóticas, artritis reumatoide, etc), así como otros en los que se incorporaban datos externos (del registro regional de ingresos hospitalarios, del registro catalán de mortalidad, registro de artroplastias de Catalunya, o del registro de cáncer del Parc de Salut Mar, por poner sólo algunos ejemplos).

La existencia de diversos grupos de investigación expertos en distintos campos dentro del Idiap Jordi Gol y de varios hospitales del ICS ha supuesto un claro motor de empuje para SIDIAP en áreas de alta relevancia clínica, como la diabetes, la osteoporosis, o la prevención y estudio de las enfermedades cardiovasculares. Estos estudios han supuesto oportunidades de colaboración con centros de excelencia nacionales (Fundación IMIM, Fundación de Investigación Hospital Vall d'Hebron, BIFAP-Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, etc) e internacionales con centros del Reino Unido (University of Oxford, Medical Research Council, University of Southampton, University College

London, CPRD, THIN Database), Holanda (Erasmus Medical Centre Rotterdam, Utrecht University), Dinamarca (Aarhus University, Odense Patient Data Explorative Network, Southern Denmark University) y Estados Unidos (University of California at San Francisco).

En los últimos 2-3 años, SIDIAP ha sido reconocida como una base de datos válida para el estudio epidemiológico del uso y seguridad del medicamento (red ENCEPP, European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance), y ha pasado a formar parte de dos redes europeas de bases de datos RWE: la EU-ADR Alliance (red europea de bases de datos que colaboran en la realización de estudios farmacoepidemiológicos), e IMI-EMIF (Innovative Medicines Initiative - European Medical Information Framework).

Con cinco años de historia desde su nacimiento, más de 50 proyectos en marcha o finalizados, y más de 50 publicaciones en revistas científicas internacionales (muchas en revistas de primer decil en factor de impacto), SIDIAP es sin duda una de las bases de datos más prolífica e influyente del sur de Europa.

SISTEMA DE INFORMACIÓN

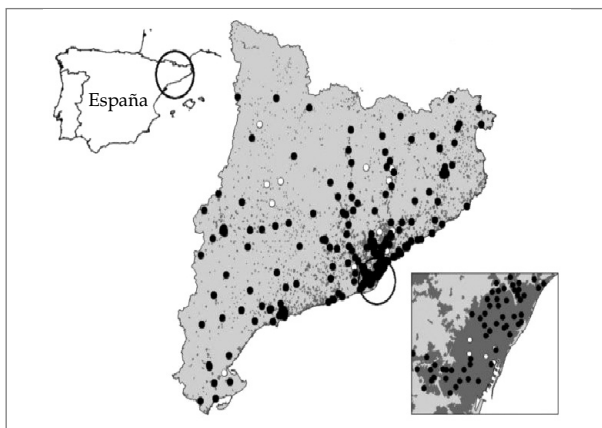
SIDIAP es una base de datos que contiene la información de la Historia Clínica Informatizada de Atención Primaria de Cataluña. SIDIAP accede a la información anonimizada y la almacena en una base de datos con una nueva anonimización. Toda la información contenida en la base de datos de SIDIAP se actualiza anualmente.

DESCRIPCIÓN DE LA BASE DE DATOS

SIDIAP es una base de datos que se nutre principalmente de la historia clínica informatizada de AP de aproximadamente el 80% de centros de AP de

Cataluña. Esto es equivalente a aproximadamente 6 millones de habitantes, registrados en centros de atención primaria distribuidos de forma representativa por el territorio [Figura 1].

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS CENTROS DE SALUD QUE CONTRIBUYEN CON SUS DATOS A SIDIAP



Con información útil para la investigación desde el año 2005, en la actualidad SIDIAP contiene por tanto datos sobre más de 45 millones de personas-año de seguimiento.

En esta base de datos se encuentra información de diversos tipos:

- **Administrativo:** SIDIAP recibe información de la base de datos de asegurados sobre la situación de los pacientes participantes en la base de datos. Esto se resume en fechas de alta en el sistema (nacimiento o registro en centro de AP por primera vez en caso de personas no nacidas en Cataluña), de baja (por traslado fuera de Cataluña), o de fallecimiento.
- **Medidas clínicas:** los médicos y enfermeras contribuyentes a SIDIAP registran información sobre medidas clínicas y estilos de vida de

forma rutinaria, incluyendo por ejemplo hábito tabáquico, consumo de alcohol, peso, altura, riesgo cardiovascular, etc.

- Resultados de laboratorio: SIDIAP recibe información sobre la realización y el resultado de cualquier prueba de laboratorio realizada en uno de los laboratorios de referencia de AP. Esto incluye, por ejemplo, resultados sobre niveles de colesterol, hemoglobina, factor reumatoide, etc. Los técnicos de SIDIAP realizan la labor de homogeneización de los distintos valores en el caso de que se hayan utilizado unidades de medida diferentes en distintos laboratorios.
- Eventos/Diagnósticos: Los eventos y/o diagnósticos clínicos registrados por profesionales de Atención Primaria están disponibles en la forma de códigos CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10). La fecha y el código registrados son la combinación más habitualmente utilizada para los estudios SIDIAP.
- Uso de fármacos: SIDIAP dispone de información sobre dispensaciones de medicamentos en farmacias hospitalarias de toda Cataluña desde el año 2005. Esta información consta de fecha de recogida, código ATC (Anatomic Therapeutic Classification de la Organización Mundial de la Salud) y los correspondientes número de dosis diarias definidas entregadas (según catálogo ATC/DDD de la OMS).

PASOS A SEGUIR A LA HORA DE HACER UN ESTUDIO BASADO EN SIDIAP

El acceso a datos SIDIAP es sólo posible para entidades de investigación sin ánimo de lucro. En caso de colaboración con otras entidades, no se ceden datos, sino que se busca una colaboración en la que uno de los equipos investigadores de SIDIAP lleva a cabo el estudio; en este contexto, se siguen las guías de colaboración y de conducta propuestas por la European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (www.encepp.eu).

En el primer caso, el proceso de acceso a datos SIDIAP se puede resumir en los pasos siguientes:

1. Desarrollo de un protocolo de estudio por parte del equipo investigador, en un formato compatible con el propuesto por el Comité Científico SIDIAP [www.sidiap.org].
2. Evaluación y posterior aprobación por peer review externo y Comité Científico SIDIAP. A veces, según los comentarios del peer review y del comité es necesaria una revisión del protocolo y nueva evaluación del mismo.
3. Evaluación y aprobación por Comité Ético de Investigaciones Clínicas (CEIC) del Idiap Jordi Gol.
4. Una vez superados los pasos anteriores, se procede a contactar con el investigador principal del proyecto para iniciar los pasos siguientes: 1.firma de convenio de colaboración y (en caso aplicable) cesión de datos; 2.redacción de un protocolo operativo de extracción y manejo de datos; y 3.extracción, manejo y entrega de datos por parte del Área Funcional de SIDIAP.

En el caso de tratarse de una colaboración externa, es el equipo investigador interno de SIDIAP/Idiap Jordi Gol quien se encarga de este proceso.

Dependiendo de los comentarios del peer review y comité científico, el tiempo promedio desde el envío de un protocolo hasta su aprobación es de 2-3 meses.

PRINCIPALES PUBLICACIONES CIENTÍFICAS (MÁXIMO 5)

1. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014 Sep; 73(9): 1659-64.

En este artículo, publicado en la revista de mayor impacto del campo de la reumatología (IF>10 en 2014), se validó el diagnóstico de artrosis en SIDIAP, y se realizaron estudios de epidemiología descriptiva de la enfermedad en la población catalana.

2. Vinagre I, Mata J, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, Castell C, Franch J, Bolívar B, Mauricio D. Control of Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012; 35(4): 774-9.

En este interesante artículo, nuevamente publicado en una revista de primer cuartil (IF 8.4 en 2014), se presentaron diversos datos sobre el control metabólico y el tratamiento de una cohorte de más de 286.000 pacientes afectados de diabetes tipo 2 en Cataluña.

3. Prieto-Alhambra D, Nogues X, Javaid MK, Wyman A, Arden NK, Azagra R, Cooper C, Adachi JD, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, Gehlbach SH, Greenspan SL, Hooven FH, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES, Watts NB, Díez-Pérez A. An increased rate of falling leads to a rise in fracture risk in postmenopausal women with self-reported osteoarthritis: a prospective multinational cohort study (GLOW). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun; 72(6): 911-7.

En este manuscrito, desarrollado en colaboración con profesionales de diversas universidades internacionales, se describió por primera vez la teoría actualmente más aceptada sobre la causa del incremento de riesgo de fracturas en pacientes con artrosis. El artículo se publicó nuevamente en una revista de primer cuartil, con IF>10 en el año 2014.

4. Hawley S, Javaid MK, Rubin KH, Judge A, Arden NK, Vestergaard P, Eastell R, Díez-Pérez A, Cooper C, Abrahamsen B, Prieto-Alhambra D. Incidence and Predictors of Multiple Fractures Despite High Adherence to

Oral Bisphosphonates: A Binational Population-Based Cohort Study. *Journal of bone and mineral Research* [Epub ahead of print].

En este análisis conjunto de dos cohortes obtenidas de dos poblaciones europeas (Cataluña y Dinamarca) se describen por primera vez la incidencia y factores de riesgo de fracaso terapéutico en decenas de miles de usuarios de fármacos para la osteoporosis.

5. Premaor MO, Compston JE, Avilés FF, Pagès-Castellà A, Nogués X, Díez-Pérez A, Prieto-Alhambra D. The association between fracture site and obesity in men: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2013 Jan 31 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23371035.

Este artículo relata la asociación diferencial entre la obesidad y las distintas fracturas osteoporóticas en población masculina. Publicado en JBMR (IF >6.8 en 2014) hace tan sólo dos años, ha sido citado ya en 20 ocasiones por distintos manuscritos científicos (de acuerdo con Scopus.com).

6

DATOS DE LA VIDA REAL: LA EXPERIENCIA DE BADALONA SERVEIS ASISTENCIALS (BSA)

Antoni Sicras Mainar

INTRODUCCIÓN

Badalona es una ciudad ubicada a 10 kilómetros de Barcelona. Una de sus metas es convertirse en modelo de referencia en materia de salud. Orientada hacia ese objetivo, su red sanitaria cubre todas las necesidades de salud de la ciudadanía a través de su oferta de servicios públicos de atención primaria, especializada, sociosanitaria y, de forma transversal, la atención domiciliaria. Incluye cuatro claros exponentes de su servicio de calidad: el Hospital Germans Trias i Pujol, el Institut Català d'Oncologia, el Institut Guttmann y Badalona Serveis Assistencials (BSA) (1).

BSA es una entidad proveedora concertada con el CatSalut (Servicio Catalán de la Salud), con financiación pública y provisión de servicios privada (2). Su resto es proporcionar atención sanitaria integral y cubrir todas las necesidades de salud de la persona. Es una organización municipal que presta servicios integrales de salud y de atención a la dependencia a la población del Barcelonès Norte y Bajo Maresme, para promover, mantener y restablecer la salud individual y colectiva, y favorecer el bienestar de los ciudadanos (3). Con 15 centros y alrededor de mil profesionales, presta servicio a una población de unos de 435.000 personas del Barcelonès Nord y el Maresme (área de influencia), y representa el compromiso municipal para una oferta de calidad en materia de salud y de atención a la dependencia (4).

Su historia se remonta a 1932 (ver **tabla 1**), año de la puesta en marcha del Hospital Municipal de Badalona. Tras varias décadas de funcionamiento, la institución se consolida a finales de los 70, con el apoyo de las administraciones, e inicia su evolución hacia lo que es hoy: una organización sanitaria integral (2). Actualmente BSA sigue creciendo y evolucionando. En el ámbito de la gestión, apuesta por la responsabilidad social, integrando la ética en sus actuaciones empresariales. La Responsabilidad Social es el compromiso voluntario que adquieren las empresas con una forma de gestión ética, con la mejora de las condiciones laborales de los trabajadores, con la sociedad, con el respeto al medio ambiente y con las necesidades de los diferentes grupos de interés de las empresas. BSA apuesta por ser una empresa responsable socialmente, tal y como lo demuestran sus actuaciones, como la adhesión al Pacto Mundial de las Naciones Unidas, la certificación conforme a la norma SA 8000:2008 o las actividades organizadas para fomentar prácticas responsables socialmente (5).

TABLA 1. CRONOLOGÍA DE LA ORGANIZACIÓN (BSA)

Año	Descripción histórica
1932	Puesta en marcha del Hospital Municipal de Badalona (HMB), con capacidad para 24 enfermos.
Años 40	Tras la Guerra Civil el Hospital está bajo la dirección de una Junta Administrativa que incluye representantes religiosos.
Años 60	Se suscribe un convenio con la Seguridad Social. El Estado pone en marcha una política sanitaria que invierte en grandes complejos sanitarios y descuida centros como el HMB, que empiezan a ser deficitarios por resultar obsoletos.
Finales 70	La falta de recursos lleva al Hospital a una situación precaria. Tras el paréntesis de la Dictadura se constituyen los ayuntamientos democráticos. El nuevo consistorio badalonés hace una apuesta decidida por la continuidad del Hospital.

Fuente: elaboración propia.

BSA: Badalona Serveis Assistencials

TABLA 1. CRONOLOGÍA DE LA ORGANIZACIÓN (BSA) (continuación)

Año	Descripción histórica
1981	El Estado traspassa las competencias sanitarias a la Generalitat de Catalunya. Se pone en marcha un centro de planificación familiar gestionado por la organización, que evolucionará hacia el actual Centro de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva.
1982	La Conselleria de Sanitat y el Ayuntamiento de Badalona firman unos acuerdos que incluyen el proyecto de reforma y ampliación del Hospital, que empieza a materializarse al año siguiente.
1984	Se constituye el Consorci Hospitalari de Catalunya, del cual forma parte el HMB.
1985	Se crea la "Xarxa Hospitalària d'Utilització Pública de Catalunya", de la cual forma parte el HMB.
1986	La Ley general de sanidad establece la universalidad de la cobertura como una de las características básicas del sistema sanitario público español.
1990	Se constituye la empresa Hospital Municipal de Badalona SA.
1991	La empresa inicia la oferta de atención socio-sanitaria con la adquisición de la Clínica del Carme.
1992	Finaliza la reforma y ampliación del HMB, que pasa a tener 153 camas. El Hospital forma parte de la red de centros sanitarios de los Juegos Olímpicos de 1992.
1993	Se inaugura oficialmente el nuevo Hospital.
1994	Tras la constitución de la empresa Badalona Gestió Assistencial SL, la organización empieza a prestar asistencia primaria con la puesta en marcha del Área Básica de Salud (ABS) Morera-Pomar. En los años siguientes incorporará seis nuevas ABS.
1999	Se crea la marca de imagen corporativa Badalona Serveis Assistencials, que engloba a las dos empresas de la organización.
2000	Se constituye la tercera empresa de la organización, Centre Socio-sanitari El Carme SA, que gestionará la atención sociosanitaria.

Fuente: elaboración propia.

BSA: Badalona Serveis Assistencials

TABLA 1. CRONOLOGÍA DE LA ORGANIZACIÓN (BSA) (continuación)

Año	Descripción histórica
2003	Se inaugura el nuevo edificio del Centre Sociosanitari El Carme, que dispone de 210 camas y 40 plazas de hospital de día y otros servicios.
2005	Empieza a funcionar el Servicio de Atención Integral a Domicilio. Las tres empresas de la organización se unifican. Nace Badalona Serveis Assistencials SA: una sola empresa integral que engloba cuatro líneas de atención (primaria, especializada, socio-sanitaria y domiciliaria).
2007	BSA se certifica conforme a la norma SA8000:2001 de Responsabilidad Social Corporativa (primera empresa sanitaria del Estado). BSA es escogida para llevar a cabo las evaluaciones de las situaciones de dependencia en el territorio de Badalona, Santa Coloma, Montgat, Tiana, Teià, Alella y el Masnou.
2008	Se pone en marcha el nuevo Centro de Atención Primaria (CAP) Martí i Julià.
2010	Se pone en marcha el nuevo CAP Progrés-Raval, que sustituye el CAP La Riera.
2011	Se abre el Centro de Especialidades Sant Anastasi.
2015	El equipo de atención a la salud sexual y reproductiva se traslada al CAP Gran Sol.

Fuente: elaboración propia.

BSA: Badalona Serveis Assistencials

En este aspecto, la visión de BSA es ser una organización integral líder en la prestación de servicios de salud y sociales, atractiva para los ciudadanos y sus profesionales (2). La misión de BSA es ayudar a los ciudadanos de Badalona y su entorno a cuidar su salud y bienestar garantizando el acceso a servicios e información de calidad (3), favoreciendo un entorno de trabajo que facilite el desarrollo personal y profesional de los profesionales y ofreciendo a la sociedad el compromiso de un uso sostenible y responsable de los recursos. Los valores y principios que conducen todas las actuaciones

son la profesionalidad, el trabajo en equipo, la mejora continua, el respeto a las personas y el compromiso (ver **tabla 2**).

**TABLA 2. LOS VALORES Y PRINCIPIOS
QUE PREVALECEN EN LA ORGANIZACIÓN**

Valores	Principios
Profesionalidad	Poner al servicio de los otros los conocimientos y la experiencia con rigor y responsabilidad. Creer en lo que se hace, mantener y mejorar estos conocimientos
Trabajo en equipo	Colaboración de diferentes profesionales para conseguir objetivos comunes
Mejora continua	Proceso continuo dirigido a obtener los mejores resultados posibles de acuerdo con los medios disponibles
Respeto a las personas	Tratar a las personas, tanto a los enfermos como a los profesionales, como seres integrales, ser tolerantes con la diversidad, cultural y social
Compromiso	Más allá del cumplimiento de nuestra obligación con los usuarios, la organización y la sociedad, compromiso es desplegar todas nuestras capacidades para tirar adelante aquello que se nos ha confiado

Fuente: elaboración propia.

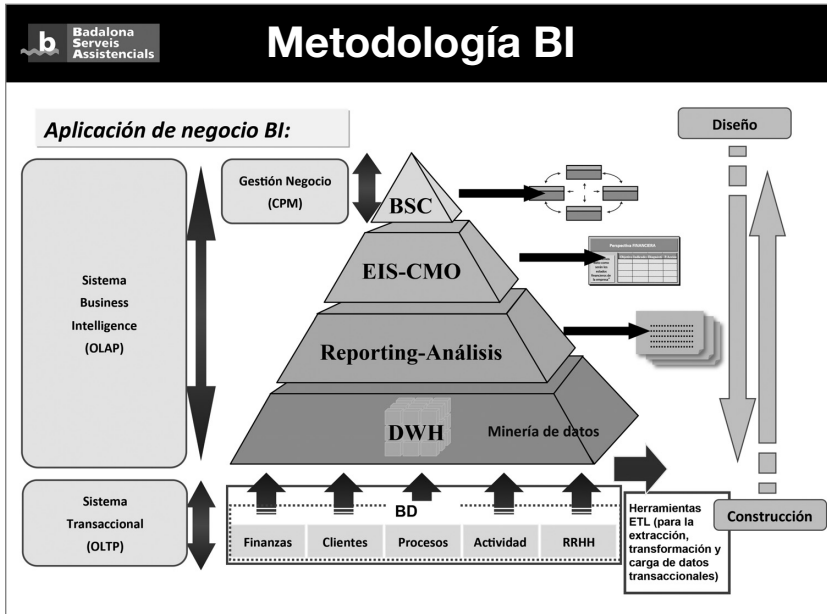
Los avances científicos no son fruto de la casualidad. Son compromisos a largo plazo que implican no solo a los investigadores, sino también al conjunto de la sociedad. Por este motivo, la Unidad de Investigación de BSA tiene como visión ser una unidad facilitadora de la investigación para todos los profesionales de la organización con transparencia, compromiso ético y honestidad y con el objetivo de compartir el conocimiento siempre en beneficio de las personas (3). Además, la innovación es la aplicación de nuevas ideas para la mejora de resultados, eficiencia o eficacia, ya sea innovando en productos, servicios o procesos. En el contexto actual, innovación implica también contribuir a la sostenibilidad del sistema, a la cultura del cambio y

la capacidad de adaptación, siempre teniendo como objetivo final la oferta de servicios sanitarios y sociales que ayuden al mantenimiento y mejora del estado de salud y calidad de vida de nuestros pacientes, junto con la estrategia y reputación institucional. Desde BSA se apuesta por diseñar y desarrollar nuevos proyectos y hacerlo de manera diferente para aumentar el valor de los productos y la competitividad de la organización. La implementación de una historia clínica electrónica (HCE) con un modelo de integración de los datos ha sido uno de los retos innovadores de BSA desde los años noventa, alcanzando su máxima expresión a partir del año 2002 (Proyecto: “Una organización sin papeles”) (2,3).

HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA

La historia clínica electrónica (HCE) es el registro de datos administrativos y clínicos del paciente en formato digital (6). Todos los centros de BSA tienen un modelo de HCE integrado (atención primaria, especializada y socio-sanitaria). Las potenciales ventajas del modelo sobre los antiguos registros en formato papel son indiscutibles; entre los cuales figuran: a) aumentar el acceso a servicios de salud, b) mejorar la calidad de la atención, y c) reducción de los costes sanitarios (6,7). Con el paso del tiempo la integración en la historia clínica de datos estructurados, tanto clínicos (constantes vitales, análisis clínicos, diagnósticos y procedimientos diagnósticos/terapéuticos, anatomía patológica, escalas de valoración, pruebas complementarias, incapacidad temporal, reacciones adversas, prescripción / dispensación farmacéutica, receta electrónica, guías de práctica clínica, etc.), administrativos (registro central de usuarios, demográficos, sociales, conjunto mínimo de básico de datos – CMBD, etc.) y/o financieros (uso de recursos y costes [contabilidad analítica]); por citar algunos ejemplos, han contribuido a proporcionar un gran volumen de registros de los pacientes. Cada día se mejoran las funcionalidades y servicios (teleasistencia, sistema de alarmas domiciliarias, etc.) de los programas informáticos que constituyen la HCE (8).

**FIGURA 1. CARGA DE REGISTROS DE LA HCE AL ALMACÉN
DE DATOS CORPORATIVO. METODOLOGÍA BI**



Fuente: elaboración propia
HCE: historia clínica electrónica
BSA: Badalona Serveis Assistencials

BI: business intelligence
OLAP: On-Line Analytical Processing

OLTP: OnLine Transaction Processing)
BSC: balanced score card
DWH: datawarehouse (almacén de datos corporativo)
BD: bases de datos
RRHH: recursos humanos

Estos registros médicos electrónicos deben estar almacenados en una red de servidores informáticos (Bases de Datos), con procesos de extracción, transformación y carga a tiempo real (con transferencia de datos de alta velocidad) (9,10). Con esta base arquitectónica en BSA se reducen los registros ausentes y los errores médicos, aumentando la calidad de la prestación a los pacientes (8). En consonancia, estos registros médicos electrónicos nos sirven de ayuda en las actividades de investigación (estudios transversales u observacionales de carácter retrospectivo).

Cabe destacar las prioridades éticas (11). Es decir, el paciente es el dueño de la información (registro), mientras que el profesional sanitario y la organización lo son de la HCE física. En este aspecto, la privacidad y confidencialidad de la información, las brechas de seguridad, la implementación del sistema, y la inexactitud de los datos, son requerimientos éticos que deben respetarse, y se cumplen al máximo (12). En este sentido, existiendo los recursos tecnológicos (Tecnología de la Información y Comunicación – TIC) (13); es cuestionable, que los diferentes responsables políticos de las administraciones sanitarias, no hayan llegado a consensuar un modelo de HCE única para todo el territorio del Sistema Nacional de Salud, o como mal menor, por Comunidades Autónomas. Esta circunstancia, repercute en que cada proveedor sanitario haya optado por recurrir a cubrir sus “necesidades” de información, perdiendo la perspectiva del paciente como eje central. La unificación del proceso hubiera supuesto una disminución de la variabilidad clínica, y una reducción de los costes de implementación (14,15).

En resumen, la “base de datos” de BSA la forman un conjunto de servidores relacionados con complejos procesos transaccionales informáticos (cuando se integran dos sistemas, se crea una interfaz). La inclusión de nuevas funcionalidades informáticas, que están en consonancia con los procesos clínicos (protocolos, guías), las recomendaciones dinámicas de las sociedades científicas y los avances tecnológicos (entre otros), en su conjunto, son dinámicos y van evolucionando en el tiempo. El valor añadido lo constituye el “registro estructurado” (no de texto libre), que facilite su seguimiento a lo largo del tiempo. El uso de la HCE requiere de la participación y experiencia de sanitarios, informáticos, especialistas en ética, personal administrativo y de los pacientes.

SISTEMA DE INFORMACIÓN: BASE DE DATOS

En BSA se dispone de un sistema de información potente, a partir de una HCE integrada (no existen archivos de historias clínicas en papel desde

hace más de una década), que hace posible la obtención de datos de pacientes en situación de práctica clínica habitual. Como se ha mencionado con anterioridad, el valor añadido es la estructuración de los datos clínicos introducidos desde cualquier ámbito asistencial, que hace posible el seguimiento del paciente (13).

El modelo de HCE está integrado por un sistema de servidores informáticos transversales (servidores transaccionales). Cada servidor puede tener entre 5-80 bases de datos. Cada base de datos puede tener unas 500-8.000 tablas con registros muy variados. Con el propósito de optimizar el sistema para la toma de decisiones (cuadro de mando integral, año 2005) se implantó un Almacén de Datos Corporativo (ADC). Cada día se carga el ADC a partir de una selección de registros contenidos en la HCE. El proceso de extracción, transformación y carga (ETC; cargas incrementales) incorpora sentencias informáticas (filtros) que depuran la información y la calidad de los registros. La información queda almacenada en tablas, con varias tablas se confeccionan los “cubos” (agregados) y con la unión de varios cubos se elabora la información (13,15).

La mayoría de los datos que se solicitan para la investigación se obtienen de este ADC. Cuando se requiere una nueva variable, si está estructurada, se inicia un nuevo proceso de ETC del transaccional (bases de datos de la HCE), y si no lo está, se estructura el dato del origen, o se recupera en formato de texto contenido en los cursos clínicos (“select” informática). Se dispone de los datos reales desde el año 1998, pero desde 2002 se consideran datos integrados, de una calidad aceptable para realizar el seguimiento de los pacientes y los trabajos de investigación.

DESCRIPCIÓN DE LA BASE DE DATOS

De una forma muy simple, la descripción real de la “base de datos” de BSA, se ha explicado en los apartados descritos con anterioridad. El registro

estructurado (campos; HCE), pasa a dato (numérico / categórico; ADC), y éste a su vez, como variable de estudio. A efectos prácticos es una base de datos de ámbito poblacional-territorial (atención primaria, especializada y socio-sanitaria) que permite realizar todo tipo de estudios transversales (incidencia y prevalencia de la enfermedad), observacionales (seguimiento temporal de los pacientes; diseño de casos-contróles [apareamiento], mixtos), naturalísticos y cuasi-experimentales (efectividad clínica); especialmente de investigación en resultados de salud y de adecuación de medicamentos. La Unidad de Investigación se ha especializado en estudios donde la medida del uso de los recursos y los costes de la enfermedad (sanitarios y no sanitarios) muestran un papel destacado.

A grandes rasgos, es posible la medición de las variables siguientes (**tabla 3**):

- Demográficas: edad, género, ocupación, régimen de pensionista a la seguridad social, etc.
- Morbilidad / mortalidad: antecedentes patológicos, comorbilidad general. La complejidad de la casuística se mide con el índice de Charlson y los Adjusted Clinical Groups (ver apartado siguiente).
- Parámetros de control (objetivos terapéuticos de control): tanto de parámetros bioquímicos (hemoglobina glicosilada, lipoproteínas ligadas al colesterol de baja densidad, etc.), como antropométricos (tensión arterial, índice de masa corporal, etc.).
- Escalas clínicas: detalladas en los protocolos/guías de práctica clínica (depresión, dolor, actividades de la vida diaria, etc.).
- Prescripción / dispensación de medicamentos (adherencia y persistencia al tratamiento): la adherencia se obtiene entre el cociente entre la prescripción y la dispensación (oficina de farmacia), o por el ratio de posesión de la medicación. Mientras que la persistencia se obtiene entre la duración temporal entre la primera a la última prescripción (tiempo, medido en meses, sin abandono del tratamiento inicial o sin cambio a otra medicación al menos 60 días después de la prescripción inicial).

- Uso de recursos sanitarios de ámbito territorial: visitas médicas (atención primaria, especializada, urgencias hospitalarias, etc.), pruebas diagnósticas y/o terapéuticas (diagnóstico por la imagen o procedimientos quirúrgicos), derivaciones a especialistas, etc.; de todos los niveles asistenciales.
- Costes sanitarios directos y costes no sanitarios indirectos: pérdidas de productividad laboral, días de baja laboral, etc. La mayoría de los costes se obtienen a partir de tarifas procedentes de la contabilidad analítica, mientras que los de la medicación proceden según el precio de venta al público en el momento temporal de la prescripción.

**TABLA 3. CATEGORÍAS DE VARIABLES OBTENIDAS
DE LA BASE DE DATOS DE BSA**

Demográficas
Morbilidad / mortalidad
Parámetros de control
Escalas clínicas
Prescripción / dispensación de medicamentos
Uso de recursos sanitarios de ámbito territorial
Costes sanitarios directos y costes no sanitarios indirectos
Fuente: elaboración propia

BSA: Badalona Serveis Assistencials.

ADJUSTED CLINICAL GROUPS – MEDIDA DE LA COMORBILIDAD

Otro valor añadido de nuestra organización se debe al acuerdo de colaboración institucional que se formalizó en el año 2008 con la Universidad Johns Hopkins (USA, Baltimore). Esta Universidad ha desarrollado los

Adjusted Clinicals Groups (16). El objetivo del proyecto consistió en realizar una conversión de la Clasificación Internacional para la Atención Primaria (CIAP-2) (17) a la CIE-9-MC. Actualmente el aplicativo ACG trabaja con los 3 sistemas de codificación de diagnósticos y procedimientos más extendidos en el mundo (CIAP-2, CIE-9-MC18 y CIE-10).

Los Adjusted Clinical Groups (ACG) son un sistema de ajuste de riesgos que clasifica a las personas según su edad, género y comorbilidad (aguda o crónica), con un similar consumo de recursos sanitarios durante un periodo de tiempo. Fueron desarrollados por Starfield y Weiner (16), y su objetivo es medir el grado de enfermedad en poblaciones de pacientes basándose en sus niveles de comorbilidad. Entre sus principales aplicaciones destacan: a) evaluar la eficiencia en la utilización de los servicios sanitarios, b) medir la comorbilidad de la población, y c) programar la financiación o pago capitativo para grupos de proveedores. Entre las ventajas del sistema ACG destaca la necesidad de un número limitado de variables para cada paciente (edad, género y diagnósticos), y que la unidad de medida es el paciente (19).

Lo interesante es que el aplicativo ACG proporciona las bandas de utilización de recursos (BUR), con lo que cada paciente en función de su morbilidad general queda agrupado en una de las 5 categorías mutuamente excluyentes (1: usuarios sanos o de morbilidad muy baja, 2: morbilidad baja, 3: morbilidad moderada, 4: morbilidad elevada, y 5: morbilidad muy elevada). Esta variable está presente en los trabajos de investigación que realizamos, permitiéndonos actuar como una variable de confusión en la corrección de los modelos multivariantes (análisis de los resultados) (16,19). Recientemente, en BSA, hemos desarrollado un índice sintético de comorbilidad (por iso-consumo de recursos), como otro paso en la medida de la casuística general de los pacientes analizados (20). Su ventaja es que se adapta mejor a la población española, además de ser el primer índice descrito en la literatura cuya variable dependiente es el coste sanitario de los pacientes.

FASES PARA LA REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN BSA

En BSA, para la elaboración de un estudio de investigación a partir de nuestras bases de datos (carácter retrospectivo), se realizan las siguientes fases o etapas (ver **tabla 4**):

**TABLA 4. FASES PARA LA REALIZACIÓN
DE UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN BSA**

Estudio de investigación	Fases / etapas
Aspectos formales - planificación	Viabilidad de la propuesta Aprobación por la Dirección Contrato del proyecto/estudio
Elaboración del protocolo de estudio	Búsqueda bibliográfica Elaboración del protocolo de estudio. Trámites a la AEMPS – Evaluación por un CEIC
Obtención y análisis de los datos	Extracción de datos Validación / depuración de los registros Análisis estadístico Elaboración de tablas / figuras
Difusión de los resultados	Redacción del informe / manuscrito Publicación en revista científica Presentación en algún congreso

Fuente: elaboración propia.

BSA: Badalona Serveis Assistencials.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

- Viabilidad de la propuesta: se analiza el alcance de la propuesta, los objetivos generales y específicos, la hipótesis que se quiere poner a estudio, las principales variables de medida, etc., que en su conjunto constituyen la planificación y la factibilidad del estudio. Se realiza por escrito un resumen del estudio (justificación, objetivos, diseño, ámbito, participantes, principales variables, etc.).

- Aprobación por la Dirección: se pide la autorización/consentimiento del estudio, entregando el resumen del proyecto. Con la aprobación por parte de la Dirección se empieza con la elaboración del protocolo y el contrato jurídico del estudio.
- Contrato del proyecto/estudio: esta fase está destinada a los departamentos jurídicos de la empresa externa y BSA. En general estos trámites están perfectamente normalizados y su duración temporal no es excesiva. Esta fase es esencial tanto si el estudio tiene o no retribución económica.
- Búsqueda bibliográfica: como paso previo a la elaboración del protocolo de estudio, se realiza una exhaustiva búsqueda bibliográfica para disponer de las últimas evidencias publicadas en la literatura nacional e internacional.
- Elaboración del protocolo de estudio: es un proceso normalizado y completo. Se detallan todos los apartados científicos (investigador principal, autores, introducción, justificación, objetivos, diseño, ámbito, variables, etc.), éticos (confidencialidad de la información, datos disociados/anonimizados, reacciones adversas, interferencia con los hábitos de prescripción, etc.), cronograma y la memoria económica.
- Trámites a la AEMPS – Evaluación por un CEIC: el protocolo de estudio junto con los trámites administrativos requeridos es enviado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, para la clasificación del estudio (estudio post-autorización [EPA], estudio no post-autorización [NO-EPA], estudio post-autorización otros diseños [EPA-OD], etc.). Una vez clasificado el estudio (resolución), junto con el protocolo y los impresos correspondientes, se solicita la evaluación del Comité Ético de Investigación Clínica. La tutela de BSA está realizada por el CEIC del Hospital Germans Triás y Pujol de Badalona o por la Fundación Gol y Gorina de Barcelona, en función del ámbito del estudio, ya sea del ámbito de la atención especializada o del de primaria, respectivamente.
- Extracción de datos (previa planificación): cuando se dispone de la conformidad del CEIC se inicia una solicitud de información (datos

para el estudio). Esta es una fase de suma precisión, la solicitud de los datos (variables de estudio) debe ser rigurosa, entendible y con criterio específico. La unidad de Sistemas de Información, remite los datos al investigador principal del estudio. Estos datos están disociados, por lo que en todo momento se respeta la confidencialidad de la información. Los datos se exportan por bloques o agregados (cubos: población de estudio, episodios, visitas de atención primaria, urgencias hospitalarias, altas hospitalarias, etc.).

- Validación / depuración de los registros: estos datos son importados en una base de datos específica para cada estudio (Ms access). Se integran los datos en función de los objetivos del estudio. Normalmente se precisan 2-5 bases de datos, que una vez agregados, confeccionan la base de datos final para el estudio. La exactitud y rigurosidad (calidad de los datos) es esencial. En esta fase se realiza una segunda validación de las variables (la primera se ejecuta en los procesos de ETC de la HCE al ADC).
- Análisis estadístico (tercera validación): una vez se dispone de la base de datos del estudio, se procede al análisis estadístico. Este se realiza en dos fases: a) validación de los datos (herramientas proporcionadas por el programa estadístico SPSS) y b) el análisis propiamente dicho (descriptivo univariante, bivalente y multivariantes, respectivamente).
- Elaboración de tablas / figuras: los resultados del análisis estadístico son exportados a una hoja de cálculo (MS excel). Se dispone de funciones específicas que ayudan a la realización de las tablas y figuras, sin transcribir de nuevo los datos (minimización de errores de transcripción). Estas tablas y figuras son copiadas directamente al informe y/o manuscrito.
- Redacción del informe / manuscrito: la última fase es la publicación en revista científica y la presentación de los datos a algún congreso (difusión de los resultados a la comunidad científica). Estos trabajos confeccionan la memoria científica de la Unidad (con reinformación al CEIC y a la AEMPS).

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS OBTENIDAS DEL ANÁLISIS DE LA BASE DE DATOS

De la base de datos de BSA se han obtenido más de un centenar de publicaciones científicas (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Se describen cinco de ellas, recientemente publicadas.

1. Mora T, Gil J, Sicras-Mainar A. The influence of obesity and overweight on medical costs: a panel data perspective. *Eur J Health Econ.* 2015; 16: 161-73 (21)

El objetivo del estudio fue determinar el efecto de la obesidad en el uso de los recursos y costes sanitarios. Se siguieron los registros médicos de pacientes atendidos en centros atención primaria y especializada, durante un periodo de siete años consecutivos (2004-2010). Los resultados nos indican que la obesidad severa y moderada impone una carga económica sustancial al sistema sanitario. Los pacientes con obesidad severa se asocian con un aumento de los costes médicos del 26% en comparación con un individuo de peso normal.

2. Sicras Mainar A, Navarro Artieda R, Ibáñez Nolla J. Economic impact of heart failure according to the effects of kidney failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015; 68: 39-46 (22)

El objetivo fue evaluar el uso de los recursos sanitarios y sus costes según la influencia de la insuficiencia renal en sujetos con insuficiencia cardiaca durante un periodo de seguimiento de 2 años en un ámbito poblacional. Se efectuó un diseño observacional-retrospectivo realizado a partir de la revisión de registros médicos. Se incluyó a sujetos >45 años que demandaron atención durante 2008-2010. Se concluyó que la comorbilidad asociada a la insuficiencia cardiaca es elevada. La presencia de insuficiencia renal ocasiona más utilización de recursos sanitarios y mayores costes para el Sistema Nacional de Salud.

3. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J. The effect of quitting smoking on costs and healthcare utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of current smokers versus ex-smokers in routine clinical practice. *Lung*. 2014; 192: 505-18 (23)

El objetivo fue comparar la utilización de recursos y los costes sanitarios en función del consumo de tabaco en pacientes con EPOC en situación de práctica clínica habitual. Se diseñó un estudio de casos y controles anidado. Se concluyó que los pacientes fumadores actuales con EPOC tenían un mayor uso de los recursos sanitarios, principalmente fármacos para el EPOC y visitas médicas, en comparación con exfumadores (mínimo de 12 meses). Como consecuencia, los fumadores actuales tuvieron mayores costes sanitarios en el Sistema Nacional de Salud que los exfumadores.

4. Sicras-Mainar A, Guijarro P, Armada B, Blanca-Tamayo M, Navarro-Artieda R. Influence of the CYP2D6 isoenzyme in patients treated with venlafaxine for major depressive disorder: clinical and economic consequences. *PLoS One*. 2014; 9: e90453 (24)

Los fármacos antidepresivos son el pilar para la remisión sostenida de los síntomas de la depresión. Sin embargo, los resultados clínicos no son alentadores. Esta falta de respuesta podría ser debida, entre otras causas, a factores que alteran el metabolismo del fármaco antidepresivo. Se evaluó el impacto de la administración concomitante de inhibidores del CYP2D6 o sustratos, para valorar la eficacia, tolerabilidad y los costes de los pacientes tratados con venlafaxina para el trastorno depresivo mayor. El estudio detalla que los pacientes tratados con venlafaxinasola (no asociada a otros medicamentos) mostraron una mejor respuesta al tratamiento antidepresivo, mayor remisión de los síntomas, menor incidencia de eventos adversos y con costes de salud más bajos.

5. Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro-Artieda R, Aguado-Jodar A, Ruiz-Torrejón A, Ibáñez-Nolla J, Kvasz M. Antimuscarinic persistence patterns

in newly treated patients with overactive bladder: a retrospective comparative analysis. *Int Urogynecol J.* 2014; 25: 485-92 (25)

La persistencia al tratamiento en pacientes con vejiga hiperactiva (VH) es baja, no obstante la persistencia puede variar entre los diferentes agentes antimuscarínicos. Se realizó un estudio retrospectivo con registros médicos de centros de atención primaria de tres localidades españolas (estudio multicéntrico). Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de OAB que iniciaron tratamiento antimuscarínico para la VH. Se concluyó que la persistencia general en la semana 52 fue baja, pero la probabilidad acumulada de persistir con la terapia inicial fue significativamente mayor con fesoterodina vs. solifenacina o tolterodina en situación de práctica clínica habitual en España.

AGRADECIMIENTOS

Al servicio de las TIC por su predisposición y capacidad de superación, para alcanzar los logros exigidos, y al conjunto de profesionales de la organización puesto que en el día a día, van introduciendo los datos transaccionales.

PALABRAS CLAVE

Badalona Serveis Assistencials

Entidad proveedora concertada con el CatSalut (Servicio Catalán de la Salud), con financiación pública y provisión de servicios privada. Organización integrada.

Historia clínica electrónica

Registro de datos administrativos y clínicos del paciente en formato digital.

Almacén de datos corporativo

Copia de las transacciones de datos específicamente estructurada e integrada para la consulta y el análisis.

Base de datos

Conjunto de datos pertenecientes a un mismo contexto y almacenados sistemáticamente para su posterior uso.

Registros médicos electrónicos

Cualquier registro médico en formato electrónico.

REFERENCIAS

1. El Ayuntamiento de Badalona. Guía de la Ciudad. Disponible en: <http://www.badalona.cat/> (Consultado: septiembre de 2015).
2. Badalona Serveis Assistencials. Quienes somos. Disponible en: <http://www.bsa.cat/> (Consultado: septiembre de 2015).
3. Badalona Serveis Assistencials. Nuestra organización. Disponible en: <http://www.bsa.cat/> (Consultado: septiembre de 2015).
4. Memória anual 2014. Badalona Serveis Assistencials. Disponible en: <http://www.bsa.cat/> (Consultado: septiembre de 2015).
5. Política de responsabilidad social corporativa. Badalona Serveis Assistencials. Disponible en: <http://www.bsa.cat/memoria2014/cast/ambitcorporatiu> (Consultado: septiembre de 2015).
6. Thompson G, O'Horo JC, Pickering BW, Herasevich V. Impact of the Electronic Medical Record on Mortality, Length of Stay, and Cost in the Hospital and ICU: A Systematic Review and Metaanalysis. Crit Care Med. 2015; 43: 1276-82.
7. Keiffer MR. Utilization of clinical practice guidelines: barriers and facilitators. Nurs Clin North Am. 2015; 50: 327-45.

8. Sirintrapun SJ, Artz DR. Health Information Systems. *Surg Pathol Clin.* 2015; 8: 255-68.
9. Weng C, Levine BA, Mun SK. Software architecture and engineering for patient records: current and future. *Mil Med.* 2009; 174(5 Suppl): 27-34.
10. Bhutkar G, Konkani A, Katre D, Ray GG. A review: healthcare usability evaluation methods. *Biomed Instrum Technol.* 2013; Suppl: 45-53.
11. Anderson JG. Social, ethical and legal barriers to e-health. *Int J Med Inform.* 2007; 76: 480-3.
12. Ben-Assuli O. Electronic health records, adoption, quality of care, legal and privacy issues and their implementation in emergency departments. *Health Policy.* 2015; 119: 287-97.
13. Belle A, Thiagarajan R, Soroushmehr SM, Navidi F, Beard DA, Najarian K. Big Data Analytics in Healthcare. *Biomed Res Int.* 2015;2015:370194.
14. Grossglauser M, Saner H. Data-driven healthcare: from patterns to actions. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; 21(2 Suppl): 14-7.
15. Raghupathi W, Raghupathi V. Big data analytics in healthcare: promise and potential. *Health Inf Sci Syst.* 2014; 2: 3.
16. Weiner JP, Starfield BH, Steinwachs DM, Mumford LM. Development and application of a population-oriented measure of ambulatory care case-mix. *Med Care.* 1991; 29: 452-72.
17. Lamberts H, Wood M, Hofmans-Okkes ÍM (eds). *The International Classification of Primary Care in the European Community. With a multi-language layer.* Oxford: Oxford University Press, 1993.
18. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a revisión, modificación clínica (eCIE9MC).* Edición electrónica de la CIE-9-MC. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es> (Consultado: septiembre de 2015)
19. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R. Adjusted clinicals groups: a patient classification system through risk adjustment. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2013; 30: 308-14.
20. Sicras-Mainar A, Velasco-Velasco S, Navarro-Artieda R, Blanca Tamayo M, Aguado Jodar A, Ruíz Torrejón A, Prados-Torres A, Violan-Fors C;

- Grupo de Estudio ACG. Comparison of three methods for measuring multiple morbidity according to the use of health resources in primary healthcare. *Aten Primaria*. 2012; 44: 348-57.
21. Mora T, Gil J, Sicras-Mainar A. The influence of obesity and overweight on medical costs: a panel data perspective. *Eur J Health Econ*. 2015; 16: 161-73.
 22. Sicras Mainar A, Navarro Artieda R, Ibáñez Nolla J. Economic impact of heart failure according to the effects of kidney failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015; 68: 39-46.
 23. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J. The effect of quitting smoking on costs and healthcare utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of current smokers versus ex-smokers in routine clinical practice. *Lung*. 2014; 192: 505-18.
 24. Sicras-Mainar A, Guijarro P, Armada B, Blanca-Tamayo M, Navarro-Artieda R. Influence of the CYP2D6 isoenzyme in patients treated with venlafaxine for major depressive disorder: clinical and economic consequences. *PLoS One*. 2014; 9: e90453.
 25. Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro-Artieda R, Aguado-Jodar A, Ruiz-Torrejón A, Ibáñez- Nolla J, Kvasz M. Antimuscarinic persistence patterns in newly treated patients with overactive bladder: a retrospective comparative analysis. *Int Urogynecol J*. 2014; 25: 485-92.

7

LOS REGISTROS EN MEDICINA. INFORME RECALCAR. EL EJEMPLO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

José Ramón González Juanatey

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de los resultados en salud es la premisa para el establecimiento de estrategias dirigidas a fomentar la calidad y eficiencia en medicina. Registros que incluyan de forma obligatoria al conjunto de la información sanitaria, su auditoría externa y comparación con una norma que refleje las mejores prácticas clínicas permite identificar oportunidades de mejora que una vez implementadas posibilitarán conocer su impacto sobre la salud. De esta forma, los registros en medicina constituyen con las guías de práctica clínica los dos pilares de una cultura de mejora continua de los resultados. En una época de crisis financiera global, y de financiación del sistema sanitario público en particular, es necesario concentrar los recursos en un conjunto de iniciativas que permitan incorporar al sistema sanitario las innovaciones que aporten auténtico valor y desprendernos de lo que lo lastra o incluso de lo que podría ser deletéreo. Necesitamos poner en marcha lo que podríamos denominar el “círculo virtuoso de la calidad” que además de conocimiento de los resultados en salud, comparación con una norma de calidad y auditoría externa, debería incluir un proceso de acreditación de la calidad y eficiencia asistencial. En este sentido, además de la incorporación al sistema sanitario de las estrategias organizativas e intervenciones

tecnológicas, farmacológicas, de dispositivos, etc, que han demostrado una Buena relación de coste-eficacia; es tan importante identificar todo lo que no se acompañe de calidad con eficiencia e iniciar una dinámica active de “no hacer” que debe alcanzar no solo a la terapéutica, sino, y especialmente, a la multitud de pruebas complementaria, a veces de alto coste y que incluso pueden ser deletéreas para los pacientes, que no aportan valor, actos médicos que no aportan valor como consultas y hospitalizaciones inadecuadas, mayor participación de la enfermería en el proceso asistencial etc.

Con estos objetivos la Sociedad Española de Cardiología (SEC) ha desarrollado en los dos últimos años un conjunto de iniciativas orientadas a contribuir a mejorar la calidad y eficiencia del Sistema Nacional de Salud. Así hemos continuado con registros de actividad y recursos asistenciales en el área cardiovascular (RECALCAR), elaborado con la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Torácica, un documento que establece la referencia para el ejercicio de la cardiología y cirugía cardiaca en España (INCARDIO) de publicación reciente en la Revista Española de Cardiología y European Heart Journal. Así mismo hemos elaborado, con la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC), una guías de procesos que establece la referencia para la organización de la asistencia sanitaria a pacientes con cardiopatías; hemos desarrollado un programa (INNOVA-SEC) que será la referencia profesional para orientar la incorporación de la innovación en el sistema nacional de salud, y puesto en marcha un ambicioso proyecto (MIMOCARDIO) orientado a la formación e implicación de los pacientes en la gestión de su enfermedad. En definitiva, un catálogo de iniciativas orientadas a promover el mencionado “circulo virtuoso de la calidad” en nuestro sistema de salud.

A continuación resumo algunos de los principales resultados del Registro RECALCAR 2015, que incluye los resultados en salud del año 2013 poniéndolos en perspectiva con su evolución histórica.

REGISTRO RECALCAR

El informe RECALCAR (1) (Recursos y Calidad en Cardiología) forma parte del plan estratégico de la SEC 2011-2016 para la mejora continua en la calidad de la atención cardiovascular, en colaboración con las administraciones públicas. El objetivo es mostrar una imagen de la situación real de la atención cardiovascular y elaborar propuestas de mejora. Recientemente ha sido publicada su cuarta edición.

La información para su elaboración proviene por un lado de la cesión de la base de datos de altas hospitalarias por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad, y por otra parte, de una encuesta dirigida a los responsables de las unidades asistenciales cardiológicas (UAC).

En la presente edición la respuesta a la encuesta ha sido menor con respecto a las de los años 2013 y 2014. De las 208 UAC detectadas se dispone de datos solo de 123 (59%), sin embargo, en relación con el número de camas totales, es representativo del 78% del global. Destacar una amplia heterogeneidad en la participación entre comunidades autónomas, si bien, basándose en el número total de camas el registro puede considerarse representativo en cada una de ellas. Existe también heterogeneidad en la complejidad de las UAC representadas. Teniendo un mayor peso las unidades asistenciales de mayor complejidad.

Una visión global de la dotación de recursos para la asistencia clínica muestra que la tasa estimada de cardiólogos en el SNS es de $53 \pm 8,3$ por millón de habitantes. Estando las UAC formadas por una media de $14,3 \pm 9,3$ cardiólogos.

La disponibilidad de camas de cuidados críticos en UAC con 24 camas o más fue tan solo el 55% y solo un 66% disponía de guardia de presencia física. Sería recomendable que todas las UAC con 24 o más camas dispusiesen de unidad de cuidados críticos y de guardia presencial durante 24

horas. Una atención cardiológica especializada beneficiaría al volumen de pacientes con infarto de miocardio y también por el enorme desarrollo en cuidados críticos que ha experimentado la insuficiencia cardíaca avanzada.

El ratio de consultas externas entre sucesivas y primera visitas fue de 2:1, doblando el ratio recomendado. La implementación de la atención sanitaria basada en la organización de procesos asistenciales como la ICC y de rehabilitación cardiaca fue de un 56 % y 45 %.

El 66% de las UAC con camas asignadas tienen una unidad organizada de diagnóstico por imagen, con un 19,5% de cardiólogos dedicados a la misma, que realizan aproximadamente 9 ecocardiografías por día laborable. El rendimiento de equipos de ecocardiografía es de 7,6 estudios por día. Cabe señalar una enorme variabilidad tanto en el número de estudios por cardiólogo (2350 ± 1000 estudios-año) como por ecógrafo (1700 ± 700 estudios año), poniendo de manifiesto la existencia de margen de mejora en la productividad. Por otra parte ha aumentado el número de estudios por técnico así como la proporción de técnicos y enfermeras por ecógrafos.

El 100% de la población estaba cubierta por una unidad de hemodinámica y cardiología intervencionista. El 67% de las UAC disponen de unidad de hemodinámica y de ellas, el 58% de servicio de cirugía vascular. El 41% de ellas dispone de unidades de equipo de guardia 24 horas. Por otra parte del total de unidades que realizan angioplastia primaria (más de 20 al año) un 16% carecen de guardia de 24 horas y de mecanismo de activación.

Existe una sala de hemodinámica por cada 318 mil habitantes, con grandes diferencias entre comunidades autónomas. El rendimiento por sala de hemodinámica fue de 6 estudios por día laborable. Se realizaron 280 ± 126 estudios diagnósticos por cada cien mil habitantes y 132 ± 51 intervencionismos coronarios por cada cien mil habitantes, de ellos un 23% fueron angioplastias primarias. Tanto el número de intervencionismos por unidad como por

cardiólogo supera el mínimo recomendado por la sección de hemodinámica e intervencionismo de la SEC.

Aproximadamente la mitad de las UAC disponen de sala de electrofisiología (66 de 123), con una dotación de una sala cada 500 mil habitantes. Se realizaron 456 ± 16 estudios electrofisiológicos, 104 ± 54 implantes de DAI y 46 ± 27 implantes de resincronizadores por millón de habitantes.

El rendimiento de cada sala fue de un estudio electrofisiológico por día laborable (promedio de 254 ± 155 por sala y año) y por operador de 0,8 estudios-día. En la mayoría de UAC los cardiólogos asignados a unidades de electrofisiología comparten su actividad de estudios electrofisiológicos con otras actividades asistenciales (cardioversiones, consultas externas, implante de dispositivos, etc).

Un 35 % de las UAC que respondieron la encuesta disponía de un servicio de cirugía cardiovascular (34 de 98). Existe un servicio de cirugía cardiaca por cada 914 mil habitantes. La mediana de procedimientos fue de 495 (± 264) por cada servicio de cirugía cardiaca, inferior al mínimo de intervenciones recomendado por la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular (500 procedimientos por centro al año) y, solamente un 17% de los servicios superó este mínimo de intervenciones quirúrgicas.

El conjunto mínimo de datos (CMBD) incluye todas las altas producidas en los hospitales públicos. El 44% de los episodios de ingresos clasificado como enfermedades del área del corazón es dado de alta por servicios distintos a cardiología. La interpretación de los datos de CMBD señalan que existe importante heterogeneidad entre comunidades en el proceso asistencial de las enfermedades cardiovasculares.

El registro CMBD_CAR 07_13 incluye los episodios de hospitalización codificados por el SNS, desde el 2007 hasta el 2013, con el diagnóstico principal de enfermedad del área del corazón o en los que se incluyan al alta

procedimientos intervencionistas, o bien, que hayan sido dados de alta por los servicios de cardiología o cirugía cardíaca.

En este registro puede observarse una evolución temporal de los ingresos motivados por las principales patologías cardíacas. Se ha observado un aumento en los ingresos por insuficiencia cardíaca y, en menor medida por infarto de miocardio.

La estancia media ha mostrado tendencia a la reducción desde 2007 y se ha producido una notable reducción de la tasa bruta de mortalidad (TBM) hospitalaria en el infarto agudo de miocardio. La insuficiencia cardíaca ha presentado una ligera reducción en la mortalidad y en la estancia media, si bien la frecuentación y los reingresos por insuficiencia cardíaca han aumentado de forma considerable.

Estos resultados unidos a la prevalencia creciente de la insuficiencia cardíaca suponen un reto para el SNS. La política sanitaria deberá orientarse hacia la mejora en la asistencia y en el manejo de la insuficiencia cardíaca. La implementación de unidades y procesos asistenciales compartidos específicos de insuficiencia cardíaca parecen la vía más apropiada para buscar soluciones. Como mencionamos previamente, solo la mitad de las UAC han desarrollado procesos asistenciales específicos para la IC.

Se han elaborado un conjunto de indicadores de calidad a partir del registro CMBD_CAR 07_13. Entre los datos más destacados señalar la mayor tasa bruta de mortalidad en el conjunto de pacientes frente a aquellos dados de alta por cardiología y una mayor estancia media (7,2 vs. 5,9 días), si bien la ausencia de un adecuado ajuste por las características de los pacientes y, en particular, por el grado de complejidad, impide obtener conclusiones definitivas y hacer recomendaciones de organización sanitaria.

Existe margen de mejora en la calidad asistencial en relación con la estancia media, en las tasa de reingreso (12,5%) y en la tasa de mortalidad bruta

tras injerto aorto-coronario (5,7% en total y 3,5% en la cirugía coronaria aislada), aunque de nuevo el necesario ajuste permitirá disponer de mejores criterios para orientar de forma específicas las oportunidades de mejora en el área.

CONCLUSIONES

Como mencionaba los registros en medicina deben servirnos para conocer la realidad de recursos y resultados en salud y, al compararlos con una referencia, identificar oportunidades de mejora en la búsqueda de calidad y eficiencia del sistema sanitario público que representa el mayor logro social en España. De los resultados del Registro RECALCAR-15 podemos obtener, entre otras, las siguientes conclusiones:

1. El 44% de los episodios de ingreso hospitalario con diagnóstico de alta de enfermedad del área del corazón es dado de alta por servicios distintos al de cardiología, lo que lleva a la necesidad de colaborar con el conjunto de los profesionales de estos servicios para mejorar la calidad global de la atención prestada a los pacientes con cardiopatía.
2. La Insuficiencia Cardíaca Crónica es uno de los principales retos del Sistema Nacional de Salud y de la cardiología. La organización de este proceso asistencial es probablemente la mayor prioridad actual, en el mismo deben participar el conjunto de los profesionales implicados en la sanidad, en particular la enfermería, tanto hospitalaria como ambulatoria, que debería jugar un papel central en la gestión de la insuficiencia cardíaca crónica.
3. Existen notables márgenes de mejora en la calidad de la asistencia hospitalaria prestada a los pacientes con enfermedades del área del corazón. La comparación tanto a nivel del conjunto del Sistema Nacional de Salud, diferentes Comunidades Autónomas y, en especial, en cada una de las áreas sanitarias con las referencias que se incluyen

en INCARDIO, nos permitirán identificar oportunidades de mejora que redundarán en una mejor asistencia sanitaria que es la principal misión de todos los implicados en la sanidad.

FIGURA 1. EVOLUCIÓN DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR LAS PRINCIPALES PATOLOGÍAS CARDÍACAS EN ESPAÑA

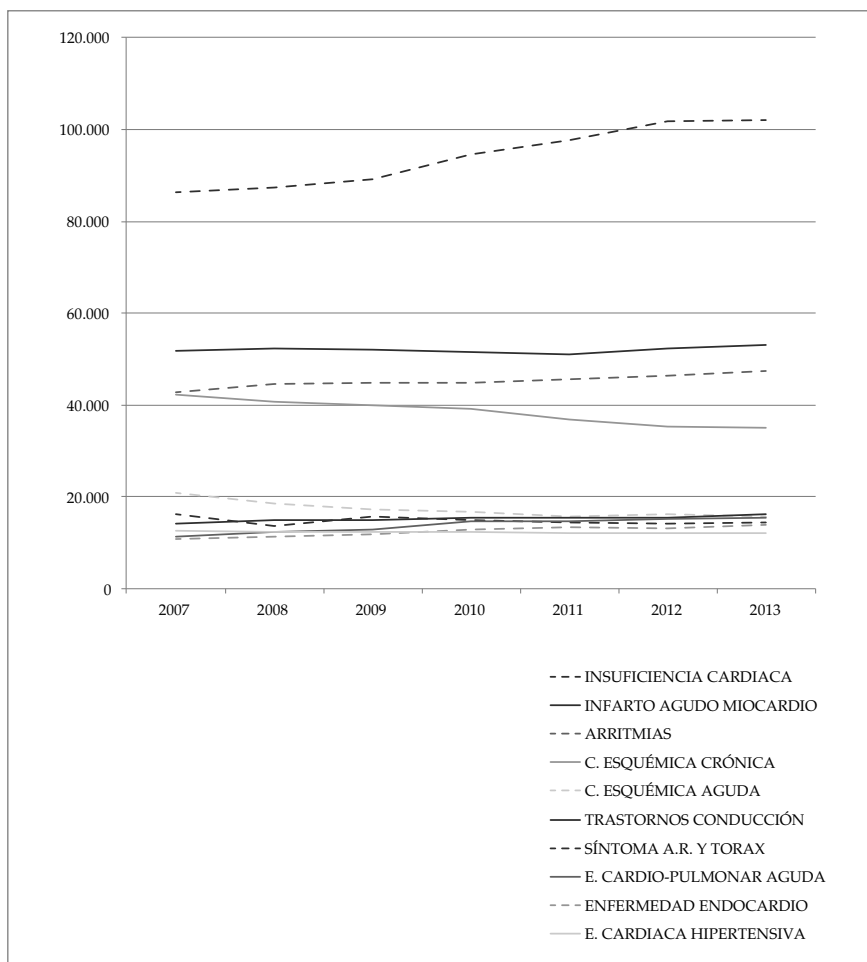


FIGURA 2. EVOLUCIÓN DE LA TASA BRUTA DE MORTALIDAD POR INSUFICIENCIA CARDÍACA E INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN ESPAÑA

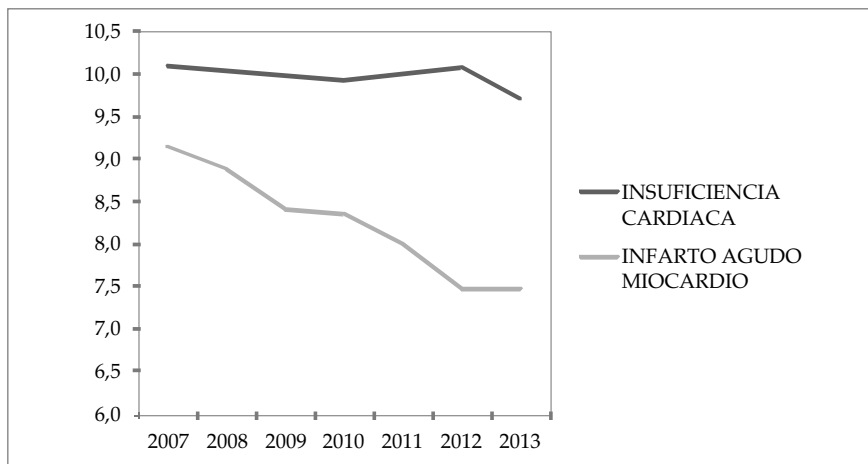
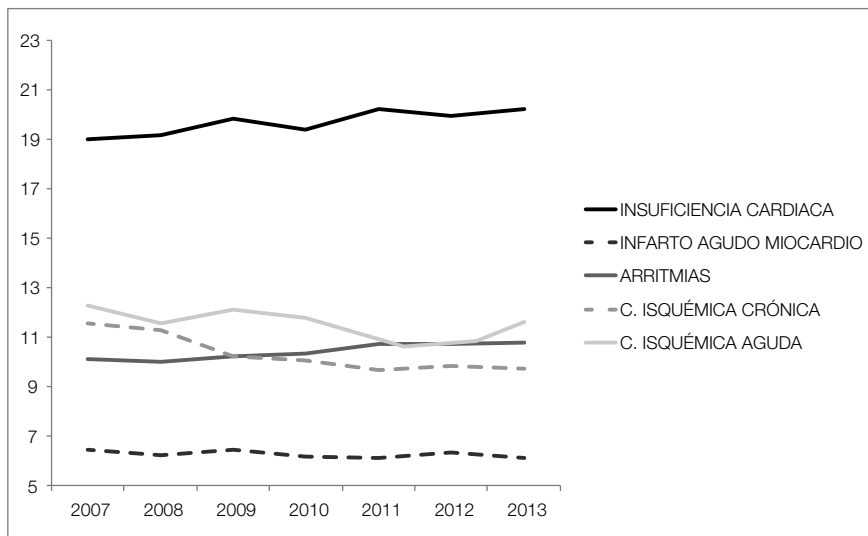


FIGURA 3. EVOLUCIÓN DE LA TASA BRUTA DE REINGRESOS HOSPITALARIOS EN PACIENTES DADOS DE ALTA POR LAS CARDIOPATÍAS MAS FRECUENTES



REFERENCIAS

1. Registro RECALCAR. Sociedad Española de Cardiología 2015.
2. Quality Markers in Cardiology. Main Markers to Measure Quality of Results (Outcomes) and Quality Measures Related to Better Results in Clinical Practice (Performance Metrics). INCARDIO (Indicadores de Calidad en Unidades Asistenciales del Área del Corazón): A SEC/SECTCV Consensus Position Paper. Rev Esp Cardiol 2015.

8

RELEVANCIA DE LOS REGISTROS DE PACIENTES CON CÁNCER: EL EJEMPLO DEL CÁNCER DE MAMA

*Eva Carrasco Carrascal, Carlos Jara Sánchez,
Sara Pérez Ramírez, Miguel Martín Jiménez*

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de datos de la vida real en pacientes con cáncer, incluyendo la incidencia, características, tratamiento y evolución de los diferentes tipos de tumores, es una necesidad imperiosa aun no cubierta plenamente en España. Resulta muy difícil realizar planificaciones sanitarias en cáncer sin disponer de datos reales de prevalencia y características de extensión al diagnóstico de los diferentes tumores. Y resulta difícil evaluar los resultados en salud de las diferentes terapéuticas sin disponer de datos de la vida real.

En este capítulo describimos tres ejemplos de registros de datos en la vida real en un tipo específico de tumor, el cáncer de mama, como paradigma de esta concepción.

El registro El Álamo surgió cuando el grupo cooperativo GEICAM decidió iniciar estudios de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama sin afectación axilar, y constató que no disponía de ninguna fuente de información para calcular la frecuencia de este estadio de la enfermedad. La Junta Directiva del grupo se reunió, aprovechando el congreso anual de cáncer de mama de San Antonio (Texas), y decidió implementar un registro retrospectivo de datos de pacientes con cáncer de mama en hospitales españoles.

La denominación del proyecto se debe a un hecho anecdótico: desde la sala de la reunión se veía el fuerte de El Álamo, antigua misión española situada en dicha ciudad. El análisis del primer registro El Álamo nos permitió comprobar que en España podíamos reclutar suficientes pacientes con cáncer de mama precoz y ganglios negativos para realizar estudios con quimioterapia adyuvante, lo que nos animó a poner en marcha dos estudios que se han publicado ulteriormente en prestigiosas revistas. (1,2).

El registro RegistEM surgió de la urgente necesidad de disponer de datos de eficacia en la vida real de las nuevas terapias médicas del cáncer de mama metastásico. Los ensayos clínicos son realizados en condiciones ideales, por lo que desconocemos si los resultados obtenidos con los nuevos fármacos son plenamente extrapolables a las poblaciones de pacientes de la vida real. Esta información es crucial para definir el verdadero valor de los nuevos fármacos, cuyo alto precio supone una alta carga para el sistema sanitario.

El proyecto PREGECAM (Proyecto de Predictores Genómicos de la Comunidad de Madrid) es un estudio epidemiológico que analiza el interés en la vida real de los tests genómicos pronósticos aprobados para su uso en cáncer de mama operable. Dichos tests permiten aproximar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama operable hormonosensible y decidir si sus posibilidades de curación con sólo hormonoterapia adyuvante son excelentes o bien necesitan añadir quimioterapia a la hormonoterapia. La postura tradicional consistía en administrar quimioterapia a todas las enfermas para beneficiar tan sólo a un pequeño porcentaje (5%). Los tests genómicos podrían evitar la administración de quimioterapia en un porcentaje sustancial de pacientes, permitiendo una medicina más personalizada.

1. PROYECTO EL ÁLAMO

El proyecto El Álamo engloba una serie de estudios observacionales multicéntricos de cohortes retrospectivas de carácter descriptivo dentro de un

intervalo de tiempo, llevados a cabo por el Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama, con objeto de caracterizar los casos de cáncer de mama diagnosticados en nuestro país, los tratamientos recibidos y la evolución de los pacientes, tanto hombres como mujeres.

Hasta el momento se han llevado a cabo tres proyectos, El Álamo I, El Álamo II y El Álamo II, 3-13 y está a punto de iniciarse la recogida de datos para El Álamo IV.

La finalidad de El Álamo es organizar la recogida sistemática de datos de pacientes, hombres y mujeres, diagnosticados de cáncer de mama en España, con el objetivo global de caracterizar los pacientes diagnosticados de esta enfermedad y su evolución, con los siguientes objetivos específicos:

1. Estudiar las características demográficas y clínicas de los nuevos casos de cáncer de mama diagnosticados en los distintos periodos.
2. Describir los tratamientos oncológicos administrados a estos pacientes, teniendo en cuenta las características del tumor y el estadio, reflejando las tendencias terapéuticas en la práctica médica oncológica en España.
3. Estimar la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes en función del estadio inicial.
4. Describir la evolución de los pacientes con cáncer de mama, la frecuencia, tipo y localización de la recaída estudiando el impacto del desarrollo de los métodos de diagnóstico y tratamiento empleados desde el año 1990 hasta la actualidad en dicha evolución.
5. Describir los sucesivos tratamientos y la evolución clínica del subgrupo de pacientes con recaídas.

Sistema de información de la base de datos

Las bases de datos de El Álamo I, II y III se encuentran almacenadas en los servidores de GEICAM en formato SAS. SAS (Statistical Analysis System)

es un software desarrollado por SAS Institute para análisis avanzado, análisis multivariable, minería de datos, gestión de datos y análisis predictivo.

Para El Álamo IV, la información será introducida por los centros en una base de datos electrónica conjunta a través del aplicativo Oracle Clinical®. Oracle Clinical (junto con su sistema de captura remota de datos) proporciona una única aplicación e infraestructura para la captura electrónica y la gestión de los datos, basándose en la conocida base de datos de Oracle. Oracle Clinical permite la gestión de toda la información de un estudio en un único sistema, mejorando la precisión, visibilidad e integración de los datos y, se acomoda a las especificaciones de los Grupos de Investigación.

Descripción de la base de datos

En El Álamo la recogida de datos se realiza en las unidades de Oncología Médica utilizando como fuente de información la historia clínica. El único requisito que debe cumplir un paciente para ser incluido, es haber sido diagnosticado de un carcinoma primario de mama.

TABLA 1. PROYECTOS EL ÁLAMO, PERIODO DE DIAGNÓSTICO DE LAS PACIENTES EN ESTUDIO, NÚMERO DE HOSPITALES PARTICIPANTES, NÚMERO DE PROVINCIAS Y COMUNIDADES AUTÓNOMAS EN LAS QUE SE REALIZA Y NÚMERO DE PACIENTES INCLUIDOS

Proyecto	Año de diagnóstico	Nº de hospitales participantes	Nº de provincias (CCAA)	Nº de pacientes incluidos
El Álamo I	1990-1993	32	19 (11)	4.532
El Álamo II	1994-1997	43	23 (12)	10.849
El Álamo III	1998-2001	35	17 (11)	10.675

El Álamo I incluye información de pacientes de cáncer de mama diagnosticados entre 1990 y 1993; en El Álamo II se incluyen los datos de los pacientes diagnosticados en los hospitales participantes entre los años 1994 y 1997 y en El Álamo III los datos de los pacientes diagnosticados entre los años 1998 y 2001. El Álamo IV, pendiente de empezar, incluirá información de los pacientes diagnosticados entre los años 2002 y 2005. En las **tablas 1 y 2** se presenta información comparativa de los 3 proyectos El Álamo ya realizados.

TABLA 2. NÚMERO DE PACIENTES INCLUIDOS EN LOS PROYECTOS EL ALAMO POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS (CCAA) Y PROPORCIÓN CON RESPECTO AL TOTAL

CCAA	El Álamo I (1990-1993)		El Álamo II (1994-1997)		El Álamo III (1998-2001)		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
C. Valenciana	1.889	41,7	3.557	32,8	4.129	38,7	9.575	36,8
Madrid	415	9,2	1.151	10,6	891	8,4	2.457	9,4
País Vasco	68	1,5	1.124	10,4	682	6,4	1.874	7,2
Aragón	89	2,0	1.028	9,5	1.008	9,4	2.125	8,2
Andalucía	586	12,9	926	8,5	413	3,9	1.925	7,4
Castilla - La Mancha	82	1,8	377	3,5	391	3,7	850	3,3
Cataluña	723	16,0	889	8,2	1.844	17,3	3.456	13,3
Canarias	303	6,7	207	1,9	533	5,0	1.043	4,0
Cantabria	0	0,0	393	3,6	202	1,9	595	2,3
Galicia	236	5,2	744	6,9	430	4,0	1.410	5,4
Castilla y León	89	2,0	209	1,9	152	1,4	450	1,7
Extremadura	52	1,2	244	2,3	0	0,0	296	1,1
TOTAL	4.532	100,0	10.849	100,0	10.675	100,0	26.056	100,0

En El Álamo I se incluyeron sólo tumores infiltrantes de mama en población femenina; El Álamo II incorporó, además de lo anterior, un subgrupo pequeño de pacientes con carcinomas in situ, que representaban el 3,3% del total de casos. En El Álamo III se han incluido solamente tumores infiltrantes en población tanto femenina como masculina, ya que el número de casos de carcinomas in situ recogidos se consideró no representativo del global.

El formulario utilizado para la recogida de datos de los proyectos ya realizados ha sido diseñado por oncólogos médicos y se ha ido modificando y actualizando a través de las distintas ediciones del proyecto, estando la información estructurada en los siguientes apartados en El Álamo III:

- Datos sociodemográficos al diagnóstico: la edad y el estado menstrual al diagnóstico, la historia reproductiva (edad de la menarquia, paridad, edad al primer parto, antecedentes de aborto, uso de anovulatorios hormonales, terapia hormonal sustitutiva, etc).
- Información sobre antecedentes familiares y otros factores de riesgo de cáncer de mama: antecedentes familiares de tumores de cáncer de mama y ovario, consumo de tabaco y antecedentes de biopsias de mama previas.
- Información clínica sobre el diagnóstico del caso: la clasificación TNM al diagnóstico, las características anatomopatológicas del tumor, incluyendo variables como el tamaño del tumor, la multicentricidad/multifocalidad, el grado histológico, el número de ganglios axilares aislados y afectos y los valores de la Inmunohistoquímica (IHQ) como ki67, estado de receptores hormonales, y HER2 y p53 (los subtipos moleculares se estimarán a partir de datos de IHQ).
- Tratamiento neoadyuvante, si lo hubiese y tipo.
- Tratamiento quirúrgico del tumor primario: el tipo de cirugía mamaria y axilar.
- Tratamiento adyuvante.
- Diseminación/Recurrencia de la enfermedad: fechas de la recaída y su patrón (con las localizaciones de afectación metastásica) y fechas de la

progresión y la muerte (si las hubiera) o de último contacto y el estado de la enfermedad en ese momento.

- Tratamientos recibidos tras la diseminación y/o recurrencia.
- Situación del paciente en el momento del cierre del estudio.
- Información sobre ofrecimiento y participación en ensayos clínicos en diferentes etapas de la enfermedad.

El formulario utilizado para la próxima edición (El Álamo IV) ha sido diseñado por un equipo multidisciplinar de oncólogos médicos, epidemiólogos, patólogos, cirujanos y radioterapeutas. La información recogida en esta edición está estructurada de manera similar a los proyectos anteriores, y además recogeremos información de la realización de plataformas genéticas en caso de que se disponga de información de las mismas.

En los proyectos ya realizados, y con objeto de flexibilizar la recogida de información en función de las posibilidades y características de las unidades participantes, el formulario se ofreció en tres versiones:

- a) Formulario en soporte papel, para envío posterior a la sede científica de GEICAM.
- b) Formulario informatizado cumplimentado mediante acceso remoto en base de datos en SQL Server.
- c) Formulario informatizado para grabación local de datos en formato Access 2003.

En El Álamo IV, la información será introducida exclusivamente en línea por los centros en una base de datos electrónica conjunta a través del programa Oracle Clinical®, tal y como se describió anteriormente.

Principales conclusiones obtenidas del análisis de la base de datos

A cada edición del proyecto El Álamo ha seguido una monografía descriptiva, en la se hace una presentación exhaustiva de la información recogida,

convenientemente tabulada (3-5). Estas monografías pueden consultarse el dominio web de GEICAM (www.geicam.org).

Una de las principales fortalezas del proyecto es que a partir de la enorme cantidad de datos recogidos, se hace posible la realización de análisis muy específicos. Así, se han generado diferentes publicaciones:

- Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1990-1993): proyecto El Álamo (6)

En el que se hace un resumen de la monografía de El Álamo I, con la conclusión de que la distribución por estadios fue desfavorable con respecto a la de otros países occidentales en el mismo periodo de diagnóstico (1990-1993), aunque los resultados terapéuticos por estadios fueron prácticamente similares.

- Spanish Breast Cancer Research Group. Validation of the 2001 St Gallen risk categories for node-negative breast cancer using a database from the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) (7)

En el que se concluye que las categorías de riesgo establecidas por el consenso de St Gallen del 2001, clasifican de forma adecuada a las pacientes con ganglios negativos cuando se valida en la cohorte de pacientes incluidas en El Álamo I (periodo 1990-1993) y que las futuras clasificaciones pronósticas basadas en perfiles genéticos precisarían de una validación independiente antes de ser utilizadas de forma rutinaria.

- Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1994-1997): Proyecto El Álamo II (9)

En el que se constata una significativa mejora en parámetros como la supervivencia global, el estadio (más precoz) de la enfermedad al diagnóstico o la tasa de cirugía conservadora en la cohorte diagnosticada en el periodo 1994-1997 con respecto a la cohorte previa.

- The 'El Alamo' project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain (14)

En el que se concluye que los resultados en España del Cáncer de mama mejoran cuando se comparan las pacientes diagnosticadas en el periodo 1990-1993 (correspondientes a El Álamo I) y aquellas diagnosticadas entre 1994-1997 (correspondientes a El Álamo II), atribuyéndose dicha mejoría a la instauración de los programas de cribado de cáncer de mama.

- Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: a negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) (11)

En el que se concluye que según los resultados de este análisis, realizado sobre las pacientes con estadios I-III de los Álamos I y II (periodo de diagnóstico 1990-1997), un retraso en el inicio de la quimioterapia adyuvante (comparando menos de 3 semanas, entre 3 y 6 semanas, entre 6 y 9 semanas y más de 9 semanas) no tuvo ninguna influencia en los resultados de supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia global de las pacientes.

- Impact on survival of primary tumor resection in women with de novo metastatic breast cancer. The GEICAM Alamo I-III breast cancer registry (1990-2001) (15)

En el que se concluye que al igual que en otros registros, hay una mayor supervivencia en aquellas pacientes diagnosticadas con cáncer de mama metastásico en las que se realiza una cirugía del tumor primario. Aunque la heterogeneidad biológica del cáncer de mama ha cambiado tanto el tipo de tratamiento sistémico administrado que podría haber un sesgo al respecto al tratarse de un registro y por lo tanto se necesitan estudios aleatorizados para responder adecuadamente a esta pregunta.

2. PROYECTO REGISTEM

El estudio RegistEM es un estudio de cohortes, multicéntrico, prospectivo de carácter observacional diseñado para evaluar específicamente las pacientes con cáncer de mama con enfermedad localmente avanzada no resecable o metastásica.

En este estudio, que empezará su reclutamiento en las próximas semanas, se incluirán aproximadamente 1.400 pacientes (hombres y mujeres) que deben cumplir los siguientes criterios de inclusión para poder entrar en el estudio:

- Pacientes (hombres o mujeres) diagnosticados de CMM localmente avanzado no resecable o metastásico (ya sea tras una recurrencia o como primer diagnóstico).
- Pacientes capaces y dispuestos a proporcionar su consentimiento informado por escrito.
- Edad ≥ 18 años.
- Disponibilidad de acceso a los registros médicos y a todos los datos relacionados con el manejo de la enfermedad.

Para minimizar el sesgo de selección de pacientes, el investigador ofrecerá para su inclusión en el estudio todos los pacientes elegibles de acuerdo al orden de llegada, o bien implementará una metodología de muestreo de probabilidad adecuada. Se les solicitará a los centros que lleven un registro de selección.

El periodo de reclutamiento será de aproximadamente 3 años desde la activación del estudio. Los pacientes tendrán un seguimiento de al menos 5 años a partir de la fecha de inclusión del último paciente.

El objetivo principal del estudio es observar la distribución real de los diferentes subtipos (moleculares o según criterios IHQ) de cáncer de mama

(luminal A, luminal B [HER2 negativo], luminal B [HER2 positivo], HER2 positivo y triple negativo) de la enfermedad localmente avanzada no reseable o metastásica.

Los objetivos secundarios de este estudio son observar los siguientes datos:

1. Las características del paciente y del tumor, al igual que la frecuencia del cáncer de mama con riesgo heredofamiliar.
2. Las diferencias en el desarrollo de la enfermedad en el grupo de hombres frente al de mujeres.
3. La influencia de:
 - La cirugía del tumor primario en la evolución de los pacientes.
 - El momento de la cirugía del tumor primario en pacientes con enfermedad metastásica como primer diagnóstico.
 - El tratamiento local (cirugía, radioterapia, radiofrecuencia u otros) en el resultado a medio/largo plazo de los pacientes con enfermedad oligometastásica.
4. La prevalencia (en el momento de la entrada) y la incidencia (durante el periodo de observación) de embarazos, abortos y desenlaces de embarazo.
5. El análisis exploratorio de biomarcadores sobre muestras de tumor y de sangre para mejorar el conocimiento del cáncer de mama metastásico.
6. Las discrepancias de IHQ/HIS entre el tumor primario y la metástasis en pacientes con biopsia de las lesiones metastásicas y su repercusión terapéutica.

Sistema de información de la base de datos

La información del registEM, al igual que la de El Álamo IV, será introducida por los centros en una base de datos electrónica conjunta a través del aplicativo Oracle Clinical®.

Descripción de la base de datos

En este estudio se recogerán los datos sobre las características clínicas de los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no resecable o metastásico en el momento de la inclusión en el estudio para, a continuación, realizar un seguimiento prospectivo del paciente a lo largo de su enfermedad. Los datos fuente de los pacientes se obtendrán en las unidades de Oncología Médica de sus historias clínicas y registros médicos, y por lo tanto representarán la práctica clínica habitual.

También se recogerán datos moleculares de alta calidad derivados del análisis de muestras biológicas (tejido tumoral primario y metastásico, plasma, suero y muestras de sangre completa). El objetivo es lograr una mejor comprensión de los mecanismos biológicos implicados en la génesis del cáncer de mama o en su respuesta a las terapias.

El formulario utilizado dicho estudio ha sido diseñado por un equipo multidisciplinar de oncólogos médicos, epidemiólogos, patólogos, cirujanos y radioterapeutas. Se recogerán los datos siguientes:

Características de los pacientes y de la enfermedad:

- Pacientes: fecha de nacimiento, raza y etnia, estado menstrual (al diagnóstico inicial y al diagnóstico de la enfermedad localmente avanzada no resecable o metastásica), estado funcional según ECOG y las enfermedades concomitantes.
- Tumores: TNM y tumor bilateral o multicéntrico (solo al diagnóstico), estado del receptor de estrógenos, de progesterona, HER2, tipo histológico, grado histológico, Ki67 y cualquier otro biomarcador o plataforma genética realizada (al diagnóstico y en la recurrencia, si está disponible), número y tipo de localización de la metástasis, etc. a la entrada en el estudio.
- Recogida de datos heredofamiliares: se seguirán los criterios de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) para la categorización de

riesgos. Además de la información ya recogida en otras secciones, recogeremos los antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario.

Desarrollo de la enfermedad: fechas de progresión para cada línea de tratamiento, fecha de la muerte.

Todos estos datos se registrarán en el cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe) a través de un sistema web seguro de recogida electrónica en una base de datos electrónica conjunta a través del programa Oracle Clinical®, tal y como se describió anteriormente.

3. PROYECTO PREGECAM

El registro PREGECAM (Proyecto de Predictores Genómicos de la Comunidad de Madrid) es un registro longitudinal, prospectivo y multicéntrico desarrollado por un grupo de expertos de la Comunidad de Madrid en respuesta a la necesidad de integrar los test de predicción genómica en los algoritmos de manejo del cáncer de mama en estadio precoz.

En las pacientes operadas de cáncer de mama hormonossensible que no presentan afectación axilar, las opciones de tratamiento adyuvante tras la cirugía se basan en la administración de una terapia hormonal exclusiva o de un tratamiento combinado de quimioterapia y hormonoterapia. Tradicionalmente, la recomendación final de tratamiento se realizaba en función del riesgo de recidiva de cada paciente (determinado a partir del análisis de los parámetros clínico-patológicos clásicos del tumor) y de los potenciales efectos adversos derivados del tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, el valor pronóstico de estos indicadores es limitado y conduce a menudo a un sobre-tratamiento con quimioterapia de muchas de las pacientes. Este sobre-tratamiento tiene importantes consecuencias clínicas y económicas tanto para las pacientes como para el sistema sanitario. En este contexto, los test de predicción genómica han sido diseñados como pruebas con carácter pronóstico y/o predictivo para

estimar el riesgo real de recaída a distancia del cáncer de mama y/o predecir con la mayor precisión posible la respuesta a la terapia adyuvante. Publicaciones recientes han demostrado que el resultado de los test genómicos tiene un impacto no despreciable en el manejo de las pacientes, modificando la decisión del tratamiento inicial en hasta un 30% de los casos y evitando quimioterapias innecesarias en cerca de la tercera parte de las enfermas. (16,17).

Bajo estas premisas, la Comunidad de Madrid, a través de la creación del proyecto PREGECAM, decidió financiar la realización de los test genómicos con el fin de adecuar la toma de decisiones terapéuticas en las mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales.

La puesta en marcha del proyecto tuvo lugar en febrero de 2012 en 24 centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid (Tabla 3). Inicialmente sólo se subvencionó la realización de los test genómicos Oncotype Dx y MammaPrint pero a partir de 2014 se incluyeron también las plataformas Endopredict y Prosigna. La solicitud de estos test puede realizarse en todas las mujeres con diagnóstico nuevo de cáncer de mama que cumplan con todos los requisitos enumerados a continuación:

1. Cáncer de mama operado y ganglios linfáticos negativos o con micro-metástasis en el examen histológico.
2. Receptores estrogénicos positivos.
3. HER2 negativo por IHQ y/o FISH.
4. Tamaño tumoral ≥ 1 cm (T1 y T2, salvo los que presenten afectación cutánea) o < 1 cm con una o más características histológicas desfavorables (p.ej: grado histológico o nuclear intermedio o alto, invasión linfovascular o Ki67 $>13\%$).
5. <70 años con expectativa de vida mayor a 5 años, sin comorbilidades graves asociadas que condicionen la supervivencia.
6. PS, ECOG 0,1.
7. Sin contraindicaciones para recibir quimioterapia sistémica, en el caso que se indique, junto al tratamiento hormonal.

Tabla 3. Listado de los hospitales participantes en el proyecto PREGECAM

Fundación Jiménez Díaz	Hospital de Fuenlabrada
Hospital 12 de Octubre	Hospital Infanta Elena
Hospital de la Princesa	Hospital del Henares
Hospital de Móstoles	Hospital Infanta Sofía
Hospital Gregorio Marañón	Hospital Infanta Cristina
Hospital la Paz	Hospital del Tajo
Hospital Príncipe de Asturias	Hospital del Sureste
Hospital Ramón y Cajal	Hospital Infanta Leonor
Hospital Severo Ochoa	Hospital Puerta de Hierro
Hospital Clínico San Carlos	Hospital de Torrejón
Hospital de Getafe	Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles
Fundación Hospital Alcorcón	Hospital Central de la Defensa

El objetivo principal de este proyecto es analizar el interés de los tests genómicos predictores en cáncer de mama precoz en la vida real en la Comunidad de Madrid y determinar su coste-eficacia.

Los objetivos específicos del programa PREGECAM son los siguientes:

1. Cuantificar los cambios de tratamiento médico adyuvante de las enfermedades con cáncer de mama precoz en la Comunidad de Madrid debido a la información aportada por los test genómicos.
2. Realizar un análisis de costo-efectividad de dichos test con datos reales en nuestro entorno.
3. Realizar una monitorización de los casos incluidos durante los próximos dos años para conocer su evolución realizando un análisis prospectivo de resultados clínicos y costos repercutidos a medio y largo plazo.

Sistema de información de la base de datos

Los datos de las pacientes incluidas en el estudio por cada centro son registrados prospectivamente en una base de datos electrónica conjunta en la oficina de gestión central de PREGECAM pregecam@salud.madrid.org.

Descripción de la base de datos

La autorización de los test genómicos en los hospitales dependientes del Servicio Madrileño de Salud ha requerido la implementación de unos procedimientos que permiten evaluar tanto la adecuación de la indicación de la realización del test como la potencial modificación de la actitud terapéutica que pueden inducir.

En síntesis el procedimiento del estudio consiste en lo siguiente:

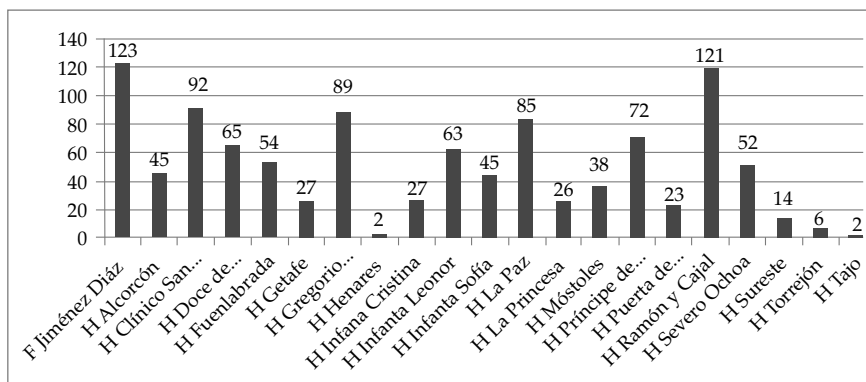
- En cada hospital se ha seleccionado a un oncólogo de referencia para el centro que actúa como interlocutor de ese centro en el programa PREGECAM.
- Cada nuevo caso de cáncer de mama para el que se solicite el test genómico se registra prospectivamente de forma centralizada mediante la cumplimentación inicial de un cuestionario pre-test en el que se recogen las características clínicas de la paciente, los datos histopatológicos del tumor, la recomendación inicial de tratamiento en base a los parámetros clínico-patológicos y el grado de confianza del clínico respecto a la curación.
- Tras conocer el resultado del test genómico, el oncólogo de referencia debe remitir la segunda parte del cuestionario en el que se recogen los resultados de la prueba, la decisión terapéutica finalmente tomada y el grado de confianza de dicha recomendación.
- De esta forma se establece un registro de todas las pacientes incluidas en el proyecto para conocer su evolución futura.

- Tras la obtención de una casuística suficiente se ha iniciado el análisis de los resultados en términos de la adecuación de la indicación, cambio del tratamiento inducido por los test y evaluación de costes.

Resultados preliminares

Desde que se inició este estudio en el mes de febrero del año 2012 se han incluido un total de 1.071 pacientes. La siguiente figura muestra la distribución de los test realizados en cada uno de los centros participantes.

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DEL TOTAL DE TEST GENÓMICOS
SOLICITADO POR CADA CENTRO



Abreviaturas. H; hospital. F; Fundación.

El análisis intermedio de los casos incluidos en PREGECAM indica que la realización de los test genómicos modifica la decisión médica final de tratamiento en aproximadamente el 42% de los casos. La mayor parte de las modificaciones se produjeron desde una recomendación inicial de quimio-hormonoterapia hacia un tratamiento hormonal exclusivo.

Los resultados obtenidos hasta ahora coinciden con los reportados en publicaciones anteriores reforzando la hipótesis de la utilidad de los test genómicos en la optimización del tratamiento del cáncer de mama.

Actualmente el proyecto PREGECAM aún está activo y continúa reclutando pacientes en todos los centros participantes de la Comunidad de Madrid.

La obtención de información a partir de este registro permitirá recopilar datos cruciales acerca del tratamiento del cáncer de mama en nuestro país y apoyará la integración de los test genómicos en el sistema sanitario como herramientas destinadas a la mejora de la calidad asistencial y la individualización de los tratamientos.

El análisis de los datos que se obtengan del proyecto PREGECAM podría tener una gran relevancia para el sistema sanitario, al determinar el interés de estos tests en la vida real.

CONCLUSIONES

Los registros de datos de pacientes con cáncer de mama permiten obtener una información crucial sobre la epidemiología, manejo y resultados de la terapia en estas pacientes. Estos registros pueden ser de gran ayuda a la hora de determinar el coste-efectividad de muchas intervenciones terapéuticas. Asimismo, los registros de datos proporcionan información muy relevante para la planificación de estudios clínicos prospectivos.

REFERENCIAS

1. Martin M, Seguí MA, Anton A et al. "Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer". *New Engl J. Med.* 363: 2200-10, 2010.

2. Martín M, Ruiz A, Ruiz Borrego M et al. "FAC followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for high-risk, node-negative breast cancer: results from the GEICAM/2003-02 study". J Clin Oncol 31: 2593-2599, 2013.
3. Proyecto El Álamo. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1.990-1.993). GEICAM. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. 2002. ISBN: 84-607-4364-0
4. Proyecto El Álamo II. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1.994-1.997). GEICAM. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. Edición BCN Science. 2004. ISBN: 84-609-2784-9
5. Proyecto El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1.998-2.001). GEICAM. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. 2014. ISBN: 84-938762-5-9
6. Martín M, Llombart Cussac A, Munárriz B, et al. Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1990-1993): proyecto «El Álamo». Med Cli (Barc). 2004 Jan 17; 122(1): 12-17.
7. Colomer R, Vinas G, Beltran M, et al.; Spanish Breast Cancer Research Group. Validation of the 2001 St Gallen risk categories for node-negative breast cancer using a database from the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). J Clin Oncol. 2004 Mar 1; 22(5): 961-2.
8. Jerez JM, Franco L, Alba E, et al. Improvement of breast cancer relapse prediction in high risk intervals using artificial neural networks. Breast Cancer Res Treat. 2005 Dec; 94(3): 265-72.
9. Mahillo E, Llombart-Cussac A, Ruiz A, et al. Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1994-1997): Proyecto "El Álamo II". Investig. clín. farm. 2005; 2(2): 1697-2554.
10. Martín M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The "El Alamo" project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain". Clin Transl Oncol. 2006 Jul; 8(7): 508-18.
11. Jara C, Ruiz A, Martín M, et al. Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: a negative outcome

- study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Jan; 101 (2): 215-223.
12. Jerez JM, Molina I, García-Laencina PJ, et al. Missing data imputation using statistical and machine learning methods in a real breast cancer problem. *Artif Intell Med.* 2010 Oct; 50(2): 105-15.
 13. Puente J, López-Tarruella S, Ruiz A, et al. Practical prognostic index for patients with metastatic recurrent breast cancer: retrospective analysis of 2,322 patients from the GEICAM Spanish El Alamo Register. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jul; 122 (2): 591-600.
 14. Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The 'El Alamo' project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol.* 8: 508-518, 2006.
 15. López-Tarruella S, Escudero MJ, Martin M, et al. Impact on survival of primary tumor resection in women with de novo metastatic breast cancer. The GEICAM Alamo I-III breast cancer registry (1990-2001). *Cancer Res.* 75: P2-13-17, 2015.
 16. Ibanell J, González a., Ruiz-borrego M, Alba E, García-saenz J a., Corominas JM, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene recurrence score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 23: 625-631, 2012.
 17. Carlson JJ, Roth J. The impact of the Oncotype Dx Breast Cancer Assay in clinical practice: Systematic review and meta-analysis *Breast Cancer Res. Treat.* 141: 13-22, 2013.

9

EL REGISTRO DE ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA

*Ignacio Abaitua Borda, Verónica Alonso Ferreira,
Manuel J. Hens Pérez, Manuel Posada de la Paz*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras (ER) son aquellas que poseen una prevalencia baja o muy baja. El programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes (1999-2003) adoptó la actual definición de «enfermedades raras» como aquellas que presentan una prevalencia que no supera el 5 por 10.000 en la Unión Europea (1), esto significa que hay menos de 5 casos de una enfermedad concreta por cada 10.000 habitantes. En el Reglamento (CE) nº 141/2000 se establece la misma definición y, por consiguiente, la Comisión Europea la usa también para la designación de los medicamentos huérfanos, que son los destinados al tratamiento de las ER. La mayoría de las ER poseen determinantes genéticos, otras son cánceres poco frecuentes, enfermedades autoinmunes, malformaciones congénitas o enfermedades tóxicas e infecciosas, entre otras categorías. Se considera que existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras distintas y que, en su conjunto, afectan a alrededor de 29 millones de personas en toda la Unión Europea y a 3 millones en nuestro país.

La mayoría de los casos aparecen en la edad pediátrica dada la alta frecuencia de enfermedades de origen genético y de anomalías congénitas. No obstante, la prevalencia de las ER es mayor en los adultos que en los niños, debido a la elevada mortalidad de algunas enfermedades infantiles graves

y a la influencia de otras que aparecen en edades más tardías. Otras características de las ER incluyen la afectación multiorgánica, su alto grado de complejidad diagnóstica, su cronicidad, y por ello en general una reducción en la esperanza y/o la calidad de vida especialmente con pluridiscapacidad (2). A ello se añaden la dispersión geográfica de las personas afectadas, su aislamiento y discriminación, las carencias en la investigación y en los recursos terapéuticos existentes (los denominados medicamentos huérfanos), así como, en general, carencia de centros y profesionales con experiencia en su asistencia. Estas características, junto con la falta de políticas sanitarias específicas para las ER, ocasionan retrasos en el diagnóstico y dificultades de acceso a la asistencia, conllevando deficiencias físicas, psicológicas e intelectuales adicionales. En ocasiones, el retraso diagnóstico ha evitado un acertado consejo genético y es posible detectar más de un caso en una misma familia.

Para intentar paliar en lo posible los anteriores aspectos, han ido desarrollándose diversas iniciativas, tanto nacionales como en el ámbito europeo, entre ellas la ya mencionada Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones: “Las enfermedades raras: un reto para Europa” (1). A ella podemos añadir, entre otras iniciativas en el contexto europeo, el proyecto EUROPLAN (3), financiado por la Comisión Europea, cuyo propósito principal ha sido el de impulsar la creación armonizada de planes y estrategias de ER en la Unión Europea, para abordar de forma conjunta la lucha contra las ER. También se debe mencionar el Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras (4) (IRDiRC, por sus siglas en inglés), puesto en marcha por iniciativa de la Comisión Europea y el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (NIH) y en el que se han ido integrando otras instituciones del ámbito internacional, entre ellas el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). En el ámbito nacional cabe mencionar, entre otras, la creación del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) dentro de la estructura del ISCIII en el año 2003; la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud⁵, aprobada en 2009 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud,

Ministerio de Sanidad y Política Social y que fue revisada, actualizada y aprobada por dicho Consejo en 2014 (6); y en 2007 el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

El IIER ha participado activamente, entre otras iniciativas, en el proyecto Europlan, en la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud y ha liderado un proyecto de investigación en el marco del IRDiRC. También forma parte del consorcio CIBERER.

REGISTROS DE ENFERMEDADES RARAS

Se denomina registro a un sistema organizado que utiliza métodos de estudio observacionales para la recogida homogénea de datos (clínicos y otros) para evaluar resultados específicos de una población definida para una enfermedad, condición o exposición concreta y que sirve para uno o más finalidades predeterminadas científicas, clínicas o políticas (7). Los registros y las bases de datos son instrumentos clave para enriquecer los conocimientos sobre las ER y desarrollar la investigación clínica. En ocasiones son la única manera de reunir datos que permitan obtener una muestra de magnitud suficiente para la investigación epidemiológica o clínica sobre estas enfermedades.

Los registros pueden ser poblacionales o de pacientes. En los registros de enfermedades de base poblacional la información procede de todos aquellos centros públicos y privados en los que se diagnostican y/o tratan los pacientes con una determinada enfermedad y disponen de un denominador poblacional, lo que permite calcular la incidencia de la enfermedad en su ámbito. Si, además, se realiza seguimiento de los casos, también se podrá calcular la prevalencia y/o supervivencia. Por tanto, una de sus aportaciones básicas es la de proporcionar una visión de la magnitud de la enfermedad en el área geográfica que abarcan. Esta visión global constituye una exigencia para el control de los sesgos de selección en la realización de estudios epidemiológicos (8).

REGISTROS DE ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA: PERSPECTIVA HISTÓRICA

En el año 2003, dentro de la convocatoria del Ministerio de Sanidad y Consumo de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa, se creó la Red Epidemiológica de Investigación sobre Enfermedades Raras (REpIER) (8) en la que participaban cerca de 100 investigadores (epidemiólogos, clínicos, farmacólogos, biólogos, inmunólogos y genetistas) de 16 instituciones de salud pública y hospitales. Uno de los objetivos de REpIER fue generar un sistema de información epidemiológico y de servicios sanitarios sobre ER, y una de las actividades que se planteó fue revisar la utilidad de los registros en este ámbito para tratar de dar respuesta a diversas preguntas, entre ellas si era posible utilizar la metodología de los registros en el estudio e investigación epidemiológica de las ER.

Al margen de REpIER fueron apareciendo en España diferentes iniciativas orientadas a la constitución de registros de ER, generadas desde diversos ámbitos (autonómico, hospitalario, asociaciones de personas afectadas, grupos de investigadores, etc.) que utilizan metodologías diferentes con propósitos también diferentes. Con el propósito de crear un Registro que diera cobertura a las diferentes posibilidades y atendiendo a las recomendaciones enunciadas por la comunidad científica y las instituciones europeas y nacionales, se inició el Registro Nacional de Enfermedades Raras.

REGISTRO NACIONAL DE ENFERMEDADES RARAS Y LA RED ESPAÑOLA DE REGISTROS DE ENFERMEDADES RARAS PARA LA INVESTIGACIÓN (SPAINRDR)

La Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (SpainRDR, por sus siglas en inglés) (9) nació como un proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), al amparo del

Consortio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras (IR-DiRC). El proyecto fue creado en Diciembre de 2011, y tiene como objetivo desarrollar el Registro Nacional de ER en España, a partir de dos líneas estratégicas diferentes: los registros de pacientes orientados a la investigación de resultados para el paciente y los registros de base poblacional dirigidos a la investigación epidemiológica, socio-sanitaria y la planificación en salud.

SISTEMA DE INFORMACIÓN DE LA BASE DE DATOS

La red SpainRDR, coordinada desde el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III, da apoyo al Registro Nacional de Enfermedades Raras. El registro recoge datos de carácter identificativo del paciente y la enfermedad, datos socio-demográficos y clínico-epidemiológicos. Se implementa en soporte digital y su diseño y estructura permite el intercambio de datos, su tratamiento y actualización por medios electrónicos. El registro dispone de las medidas oportunas para garantizar la seguridad de los procesos de envío, cesión, custodia, rectificación y explotación de la información, de acuerdo con lo previsto en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (10) y el Real Decreto 1720/2007 (11). Este sistema de información cumple con las medidas de seguridad correspondientes a la Ley 11/2007 de acceso electrónico de los ciudadanos a los Servicios Públicos (12) y al Real Decreto 3/2010 que regulan el Esquema Nacional de Seguridad en el ámbito de la Administración Electrónica (13).

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

Los objetivos generales y específicos del Registro Nacional de Enfermedades Raras y de la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (SpainRDR) aparecen en los siguientes gráficos:



SpainRDR: Objetivo General

- **Desarrollar el Registro Nacional de Enfermedades Raras basado en una metodología que combina la interacción de**
 - registros de base-poblacional
 - registros de pacientes orientados a resultados
- **Mejorar la prevención, el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y calidad de vida de las personas afectadas de ER y de sus familias a través de la promoción y el desarrollo de una información de alta calidad**
 - **Faciliar la implantación de políticas de salud y sociales en el marco de las ER**
 - **Promover la investigación traslacional**

SpainRDR - Spanish Rare Diseases Registries Research Network – <http://www.spainrdr.isciii.es>
An initiative of the International Rare Diseases Research Consortium - IRDiRC



Objetivos específicos

- ✓ *Alinear acciones y procedimientos con la estrategia del IRDiRC*
- ✓ *Desarrollar la información epidemiológica sobre ER*
 - ✓ *Toma de decisiones en salud*
 - ✓ *Estrategia de ER del SNS*
- ✓ *Generar criterios estandarizados que incluyan*
 - ✓ *"Minimum data set" (MDS)*
 - ✓ *"Common data elements" (CDE)*
 - ✓ *"Standard operating procedures" (SOPs)*
 - ✓ *"Quality assessment indicators and procedures" (Qind)*
- ✓ *Mejorar el conocimiento sobre clasificación y codificación de ER en el SNS y en los Servicios Sociales*
- ✓ *Definir los criterios para la priorización e implantación de una lista de ER de carácter operativos en el marco del SNS*

SpainRDR - Spanish Rare Diseases Registries Research Network – <http://www.spainrdr.isciii.es>
An initiative of the International Rare Diseases Research Consortium - IRDiRC

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

En este proyecto participan los departamentos de Salud de todas las Comunidades Autónomas, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), varias sociedades médicas españolas, redes de investigación, organizaciones farmacéuticas y biotecnológicas, la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), y el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER-ISCIII), que actúa como coordinador y líder de la red.

DESCRIPCIÓN DE LA BASE DE DATOS. ORIGEN DE LOS DATOS. ENFERMEDADES Y VARIABLES INCLUIDAS

El Registro Nacional de Enfermedades Raras sigue la estrategia de base poblacional combinada con la de registro de pacientes, con el objetivo de disponer de la información de los pacientes afectados por todas y cada una de las ER en el conjunto de España, en una única base de datos.

- a) Registro de base poblacional: cobertura nacional gracias a la contribución de los registros autonómicos de las 17 Comunidades Autónomas (CCAA) españolas y las 2 ciudades autónomas. Consta de 55 variables que incluyen datos identificativos, socio-demográficos y clínico-epidemiológicos, que son recogidos de forma estandarizada en todo el territorio nacional de acuerdo con el Manual de Procedimientos de SpainRDR. Incluye cualquier ER diagnosticada e identificable en los sistemas de información sanitaria, y en los diferentes niveles asistenciales (bases de datos hospitalarias, atención primaria o especializada, registros de defunción, etc).
- b) Registro de pacientes: se cuenta con convenios de colaboración establecidos entre sociedades médicas y grupos de investigación para una ER concreta o un grupo de ER relacionadas. Además de las 55

variables con datos identificativos, socio-demográficos y clínico-epidemiológicos, la información clínica se completa con variables diagnósticas, bioquímicas, seguimiento, etc, dependiendo del acuerdo y las características de cada enfermedad. Hasta el momento, los registros de pacientes incluidos corresponden a: Enfermedades pulmonares intersticiales pediátricas; Linfangioleiomiomatosis; Proteinosis alveolar; Déficit de alfa-1-antitripsina; Estenosis traqueal; Sarcoidosis; Histiocitosis pulmonar; Epidermolisis bullosa; Trastornos de la diferenciación sexual; Hiperplasia suprarrenal congénita; Angioedema mediado por bradiquinina; Síndrome de Wolfram; Cistinosis; Pseudoxantoma elástico; Anemias congénitas; Enfermedad de Duchenne y Becker; Ataxias hereditarias y Paraparesia espástica familiar.

Además de las características sociodemográficas de las personas afectadas, datos genéticos y de familiares afectos, el Registro incluye módulos para registrar la calidad de vida de las personas afectadas y, en su caso, la carga de trabajo de los cuidadores, el consumo de medicamentos y, en su caso, la utilización de recursos, variables clínicas y diagnósticas, y discapacidad.

Las enfermedades aparecen codificadas mediante los códigos CIE-9MC y CIE-10, código ORPHA, código OMIM cuando procede, y actualmente se trabaja para incorporar la terminología SNOMED-CT.

ORGANIZACIÓN DE LAS TAREAS

SpainRDR se organiza en cinco paquetes de trabajo: WP1 Coordinación y gestión, WP2 Metodología, WP3 Análisis de datos e investigación, WP4 Calidad y aspectos ético-legales, WP5 Disseminación según el siguiente esquema al que se ha de añadir un WP6 encargado de los Registros de Pacientes.



Entre los logros del proyecto SpainRDR se debe mencionar que casi todas las CCAA han desarrollado sus propios Registros y cedido la información al Registro Nacional, de tal manera que se está incrementando la información recogida en relación con los aspectos poblacionales del Registro. Al mismo tiempo se están desarrollando aplicaciones específicas para la obtención de resultados tanto de los Registros Autonómicos como del propio Registro Nacional. Se ha logrado una puesta en común en cuanto a la metodología del proyecto y en cuanto a las fuentes de información que se han de utilizar. Se ha desarrollado un Curso Online del cual se han llevado a cabo dos ediciones. Se ha recogido información de los casos detectados entre 2010 y 2012 en todas las CCAA excepto Galicia y se está actualizando con datos de 2013. El número de casos detectados supera el millón.

También el Registro permite a los propios pacientes solicitar su inscripción bien a través de la página Web específica del Registro (14) o bien mediante el correo postal, de esta manera se facilita que personas con dificultad en el

manejo de ordenadores o en el uso de Internet puedan inscribirse. Para que la inscripción sea totalmente efectiva es preciso que en el IIER se reciban dos documentos imprescindibles: el consentimiento informado firmado por el paciente o representante y al menos un informe clínico en el que figure el diagnóstico o diagnósticos con la mayor especificidad posible.

Otro aspecto muy importante de este Registro está implícito en el nombre con el que se creó “Registro de Enfermedades Raras y Banco de Muestras”. Esto implica la asociación de los datos propios del Registro con la posibilidad de almacenar muestras biológicas de los pacientes en el biobanco de ER que existe en el IIER. Este biobanco ya se ha constituido como Biobanco Nacional de Enfermedades Raras (BioNER) (15) y forma parte como socio fundador de la red EuroBioBank. Eurobiobank es la primera Red operativa de biobancos en Europa que proporciona ADN humano, células y muestras de tejidos como un servicio a la comunidad científica para el desarrollo de la investigación en ER (16). El BioNER asimismo forma parte de la Plataforma y Red Nacional de Biobancos (17).

El Registro Nacional de Enfermedades Raras no sólo supone una valiosa herramienta de estudio epidemiológico, sino que asimismo se siente implicado en hacer partícipes a las personas afectadas y sus familias de información importante acerca de su enfermedad y recursos de su interés. Las personas afectadas que se inscriben acceden, con sus claves personales y secretas, a información sobre su enfermedad, en lenguaje asequible, contenida en documentos y enlaces previamente seleccionados por los expertos del IIER, que consideran que se trata de información fiable y acreditada. Otros recursos accesibles a las personas afectadas desde el Registro, y que suelen ser muy apreciados por las personas afectadas, incluyen los resúmenes de todas las publicaciones médicas que aparecen en la literatura científica mundial sobre la enfermedad a través de la base de datos PubMed, los nuevos tratamientos que se están investigando a través de las bases de datos de ensayos clínicos Clinical Trials y del NHS británico, manuales y guías clínicas sobre su enfermedad, etc.

PROCESO ESTABLECIDO PARA PARA LA OBTENCIÓN DE RESULTADOS

El Registro Nacional de Enfermedades Raras proporciona información epidemiológica sobre ER, su incidencia y prevalencia, y sobre sus factores determinantes asociados. Además, facilita la información necesaria para orientar la planificación y gestión sanitaria y la evaluación de las actividades preventivas y asistenciales; y provee de los indicadores básicos para la comparación entre CCAA y con otros países. Para ello, en el IIER se obtiene, depura, integra, procesa y analiza estadísticamente la información recibida sobre los casos de ER en España, normalizándola de acuerdo con pautas homologadas internacionalmente; se establecen comparaciones y se evalúa la información; se realizan análisis geográficos, se realizan informes y preparan publicaciones con información agregada; se colabora y coordina con registros de ER de las CCAA.

PRINCIPALES PUBLICACIONES CIENTÍFICAS OBTENIDAS DEL ANÁLISIS DE LA BASE DE DATOS

Cavero-Carbonell C, Gras-Colomer E, Guaita-Calatrava R, López-Briones C, Amorós-Salvador R, Abaitua-Borda I, Posada de la Paz M, Zurriaga O. Consensus on the Criteria needed for Creating a Rare Diseases Patient Registry. A Delphy Study. *Journal of Public Health*. 2015; doi: 10.1093/pubmed/fdv099. (18)

En este trabajo, a través de un estudio Delphi, se llega a un consenso basado en las opiniones de expertos del área de las enfermedades raras, para definir las características de un registro de pacientes. Este estudio sirve como guía para ayudar a otros investigadores a la hora de diseñar y construir un registro de pacientes con enfermedades raras.

Zoni AC, Domínguez Berjón MF, Barceló E, Esteban Vasallo MD, Abaitua I, Jiménez Villa J, Margolles Martins M, Navarro C, Posada M, Ramos Aceitero

JM, Vázquez Santos C, Zurriaga Llorens O, Astray Mochales J; Spain-RDR Group. Identifying data sources for a national population-based registry: the experience of the Spanish Rare Diseases Registry. *Public Health*. 2015; 129: 271-5. (19)

En este estudio se muestran las fuentes de información que se utilizan en el registro de base poblacional para la identificación de casos de enfermedades raras en España: tarjeta sanitaria, atención primaria, altas hospitalarias, mortalidad, registros de tumores, enfermedades metabólicas, enfermedades renales crónicas, anomalías congénitas, cribado neonatal, uso de medicamentos huérfanos y otros.

Taruscio D, Vittozzi L, Choquet R, Heimdal K, Iskrov G, Kodra Y, Landais P, Posada M, Stefanov R, Steinmueller C, Swinnen E, Van Oyen H. National registries of rare diseases in Europe: an overview of the current situation and experiences. *Public Health Genomics*. 2015;18(1):20-5. doi: 10.1159/000365897. Epub 2014 Sep 9. PubMed PMID: 25228300. (20)

Este trabajo analiza la situación de los registros nacionales de Enfermedades Raras en Europa y muestra las experiencias de colaboración desarrolladas para obtener un consenso que permita compartir criterios y la información recogida en estos registros.

Thompson R, Johnston L, Taruscio D, Monaco L, Bérout C, Gut IG, Hansson MG, 't Hoen PB, Patrinos GP, Dawkins H, Ensini M, Zatloukal K, Koubi D, Heslop E, Paschall JE, Posada M, Robinson PN, Bushby K, Lochmüller H. RD-Connect: an integrated platform connecting databases, registries, bio-banks and clinical bioinformatics for rare disease research. *J Gen Intern Med*. 2014 Aug;29 Suppl 3:S780-7. doi: 10.1007/s11606-014-2908-8. Review. PubMed PMID: 25029978; PubMed Central PMCID: PMC4124112. (21)

En este artículo se presenta el proyecto RD-Connect, que tiene como objetivo interconectar la información procedente de registros, biobancos e

investigaciones -ómicas sobre enfermedades raras. En este proyecto europeo del Séptimo Programa Marco colabora el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras aportando la experiencia del Registro y Biobanco Nacional de Enfermedades Raras y la red SpainRDR.

Ruiz E, Ramalle-Gómara E, Quiñones C. Record linkage between hospital discharges and mortality registries for motor neuron disease case ascertainment for the Spanish National Rare Diseases Registry. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014 Jun;15(3-4):275-8. doi: 10.3109/21678421.2014.890226. (22)

Este estudio analiza la coherencia de dos fuentes de información, la de altas hospitalarias y la de mortalidad, para identificar casos diagnosticados con alguna enfermedad de la motoneurona. Se confirma la utilidad y complementariedad de ambas bases de datos para el registro de estas enfermedades raras.

CONCLUSIONES

El Registro poblacional del Registro Nacional de Enfermedades Raras se está desarrollando de acuerdo a los parámetros previstos en el Proyecto SpainRDR. Los Registros específicos de pacientes cobran un papel relevante en el conjunto del Registro Nacional de Enfermedades Raras. La integración del Registro Nacional de Enfermedades Raras con el Biobanco Nacional de Enfermedades Raras potencia las posibilidades de investigación.

REFERENCIAS

1. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. Las enfermedades raras: un reto para Europa http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_es.pdf

2. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. *An Sist Sanit Navar* 2008; 31(Supl. 2): 9-20.
3. The European Project for Rare Diseases National Plans Development (EUROPLAN). <http://www.europlanproject.eu/Content?folder=1>
4. The International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). <http://www.irdirc.org/>
5. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009. Sanidad 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>
6. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de junio de 2014. Sanidad 2013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: [http://www.europlanproject.eu/_europlanproject/Resources/docs/NATIONALPLANS_SPAIN_Update2014_spanish\(e\).pdf](http://www.europlanproject.eu/_europlanproject/Resources/docs/NATIONALPLANS_SPAIN_Update2014_spanish(e).pdf)
7. Gliklich RE, Dreyer, NA (Eds). *Registries for Evaluating Patient Outcomes, A User's Guide*. 3rd edition. Agency for Healthcare Research and Quality, 2014.
8. Zurriaga Lloréns O, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco MJ et al. Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España. *Rev Esp Salud Publica* 2006; 80: 249-257.
9. Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (SpainRDR). <https://spainrdr.isciii.es/es/Paginas/default.aspx>
10. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm. 298 de 14 de Diciembre de 1999 (páginas 43088 a 43099). Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>
11. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre,

- de protección de datos de carácter personal. BOE» núm. 17, de 19/01/2008, y su última modificación de 8 de marzo de 2012. Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/pdf/2008/BOE-A-2008-979-consolidado.pdf>
12. Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los Servicios Públicos. BOE» núm. 150, de 23 de junio de 2007 (páginas 27150 a 27166). Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/06/23/pdfs/A27150-27166.pdf>
 13. Real Decreto 3/2010, de 8 de enero, por el que se regula el Esquema Nacional de Seguridad en el ámbito de la Administración Electrónica. BOE» núm. 25, de 29 de enero de 2010 (páginas 8089 a 8138). Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2010/01/29/pdfs/BOE-A-2010-1330.pdf>
 14. Registro Nacional de Enfermedades Raras. <https://registroraras.isciii.es>
 15. Biobanco Nacional de Enfermedades Raras (BioNER). <https://spainrdr.isciii.es/es/Paginas/Biobank.aspx>
 16. Red de EuroBioBank http://www.eurobiobank.org/es/information/info_institut.htm
 17. Registro Nacional de Biobancos <http://www.redbiobancos.es/default.aspx?i=10>
 18. Cavero-Carbonell C, Gras-Colomer E, Guaita-Calatrava R, López-Briones C, Amorós-Salvador R, Abaitua-Borda I, Posada de la Paz M, Zurriaga O. Consensus on the Criteria needed for Creating a Rare Diseases Patient Registry. A Delphi Study. *Journal of Public Health*. 2015; doi: 10.1093/pubmed/fdv099
 19. Zoni AC, Domínguez Berjón MF, Barceló E, Esteban Vasallo MD, Abaitua I, Jiménez Villa J, Margolles Martins M, Navarro C, Posada M, Ramos Aceitero JM, Vázquez Santos C, Zurriaga Llorens O, Astray Mochales J; Spain-RDR Group. Identifying data sources for a national population-based registry: the experience of the Spanish Rare Diseases Registry. *Public Health*. 2015; 129: 271-5.
 20. Taruscio D, Vittozzi L, Choquet R, Heimdal K, Iskrov G, Kodra Y, Landais P, Posada M, Stefanov R, Steinmueller C, Swinnen E, Van Oyen H. National registries of rare diseases in Europe: an overview of the current situation and experiences. *Public Health Genomics*. 2015;18(1):20-5. doi: 10.1159/000365897. Epub 2014 Sep 9. PubMed PMID: 25228300.

21. Thompson R, Johnston L, Taruscio D, Monaco L, Bérout C, Gut IG, Hansson MG, 't Hoen PB, Patrinos GP, Dawkins H, Ensini M, Zatloukal K, Koubi D, Heslop E, Paschall JE, Posada M, Robinson PN, Bushby K, Lochmüller H. RD-Connect: an integrated platform connecting databases, registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research. *J Gen Intern Med.* 2014 Aug;29 Suppl 3: S780-7. doi: 10.1007/s11606-014-2908-8. Review. PubMed PMID: 25029978; PubMed Central PMCID: PMC4124112.
22. Ruiz E, Ramalle-Gómara E, Quiñones C. Record linkage between hospital discharges and mortality registries for motor neuron disease case ascertainment for the Spanish National Rare Diseases Registry. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014 Jun; 15(3-4): 275-8. doi: 10.3109/21678421. 2014.890226

10

PRINCIPALES SISTEMAS DE INFORMACIÓN DE DATOS DE LA VIDA REAL EN ESPAÑA

Irene Fregenal Sánchez, Jordi Gol Montserrat

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define un Registro de Pacientes como un “fichero de documentos conteniendo información uniforme acerca de personas individuales, recogida de forma sistemática e integral, para que sirva a unos objetivos previamente establecidos científicos, clínicos o de política sanitaria” (1).

El siguiente capítulo supone un resumen de algunos de los principales registros de pacientes existentes en España en la actualidad. Esta información (referente al objetivo del registro, provisión de servicios, enfermedad, área geográfica de influencia/gestión del registro y cobertura poblacional, variables recogidas, publicaciones disponibles, etc.) se pone a su disposición con el objetivo de facilitar el conocimiento y potencial uso de estos registros, así como la información contenida en los mismos en distintas áreas terapéuticas, comunidades autónomas y niveles asistenciales sanitarios.

Tras una búsqueda e identificación activa de sistemas de información de instituciones públicas o privadas a nivel nacional, de los registros inicialmente identificados, en este anexo se han incluido únicamente un total de 49. Éstos incluyen información relevante sobre distintas patologías e

intervenciones sanitarias, con potencial interés para médicos, investigadores, Agencias Reguladoras y otros agentes del Sistema Nacional de Salud.

La información y detalles que se incluyen en este anexo se han obtenido bien a través del contacto directo con los coordinadores de los registros o, en caso de que este contacto no fuera posible, a través de fuentes de información públicamente disponibles (como artículos científicos publicados en inglés o castellano disponibles en MEDLINE, comunicaciones científicas, y buscadores básicos de internet).

Para la inclusión de registros se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- Estabilidad del registro.
- Operatividad: estar activo en la actualidad o tener información disponible.
- Dependencia: depender de instituciones o centros públicos, sociedades científicas, asociaciones de pacientes o fundaciones sin ánimo de lucro.

No se incluyeron:

- Registros cuyos coordinadores solicitaron explícitamente no ser incluidos.
- Registros de los que se disponía de menos de un 50% de la información inicialmente establecida como necesaria.
- Registros inactivos, salvo dos excepciones, (nº45 y nº46).
- Registros que recopilen datos no vinculados a un ámbito poblacional/territorial local y definido.
- Registros específicos de fármaco.

A continuación se presentan los registros ordenados por patología:

REGISTROS NO ESPECÍFICOS DE PATOLOGÍA O DE ATENCIÓN PRIMARIA

1	REGISTRO	SIDIAPI: Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria	
	CONTACTO	http://www.sidiap.org/index.php?lang=es	
	OBJETIVO	Promover el desarrollo de proyectos de investigación utilizando datos procedentes de la historia clínica e-CAP y de otras bases de datos complementarias, así como generar bases de datos fiables para la investigación a partir de los registros de la historia clínica electrónica de Atención Primaria del ICS (e-CAP).	
	FINANCIACIÓN	Autofinanciación	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Instituto catalán de salud	
	VALIDACIÓN	Interna. Finalizada para algunas variables, ongoing para otras.	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Si: locales y nacionales (BIFAP) así como colaboraciones con BBDD internacionales (CPRD, THIN, Pedianet, IPCI, Pharmo, Aarhus, etc)	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	No	ACTUALIZACIÓN N / D
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Cataluña	
	Núm. de pacientes	aprox 6 millones	
	Núm. de centros	274	
	Cobertura poblacional	85% de Cataluña	
	Especialistas/Médicos de AP	3400 médicos de AP, 853 pediatras de AP	
	NIVELES ASISTENCIALES	Centros de salud	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Dependiendo de las variables, desde 2000, 2001 o 2005	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Características demográficas, eficacia, datos de dispensación en farmacia...	
	PUBLICACIONES	>40 publicaciones en revistas científicas internacionales	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicación	

2	REGISTRO	BIFAP: Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria	
	CONTACTO	http://www.bifap.org/	
	OBJETIVO	Realizar estudios farmacoepidemiológicos, especialmente los relacionados con los patrones de uso de los medicamentos y seguridad de los mismos (farmacovigilancia)	
	FINANCIACIÓN	AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)	PROVISIÓN DE SERVICIOS AEMPS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D	
	VALIDACIÓN	1. Validación interna: Revisión de una muestra de historias y cálculo del Valor Predictivo positivo. 2. Validación externa: Cálculo de indicadores epidemiológicos para su comparación con otras fuentes de información. • Tasas de incidencia por grupos de edad y sexo.	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Si: CMBDAH/Registro de mortalidad/Otros registros	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	No	ACTUALIZACIÓN Anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	9 Comunidades Autónomas	
	Núm. de pacientes	4,8 millones de pacientes válidos para estudios (~25 millones de personas-año de observación)	
	Núm. de centros	N / D	
	Cobertura poblacional	10,3% (38,6% CC.AA participantes)	
	Especialistas/Médicos de AP	2.653 médicos de AP(2.148 MG/505 Pediatras)	
	NIVELES ASISTENCIALES	Centros de salud	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	2001-2013	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Características demográficas, diagnósticos, eficacia, seguridad, datos de dispensación en farmacia, vacunaciones...	
	PUBLICACIONES	26 publicaciones	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicación	

3	REGISTRO	Visc+, De la Agencia de Calidad y Evaluación Sanitaria de Cataluña (AQUAS)	
	CONTACTO	http://aguas.gencat.cat/ca/projectes/visc/	
	OBJETIVO	Poner a disposición de la comunidad científica información relacionada, anonimizada y segura que se genera en el sistema de salud de Catalunya con el objetivo de facilitar la investigación, la innovación y la evaluación en el ámbito de las ciencias de la salud.	
	FINANCIACIÓN	Autofinanciación	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No. La entidad responsable es la Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Catalunya	
	VALIDACION	Interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	No	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	No	ACTUALIZACIÓN Dependiendo de los ficheros o bases de datos (anual, mensual,...)
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Cataluña. Incluye información de actividad hospitalaria, urgencias, prestación farmacéutica o patologías específicas, entre otras.	
	Núm. de pacientes	N / D	
	Núm. de centros	N / D	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	N / D	
	NIVELES ASISTENCIALES	Todos	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Depende de los ficheros o bases de datos	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	N / D	
	PUBLICACIONES	N / D	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D	

4	REGISTRO	BSA: Badalona Serveis Assistencials	
	CONTACTO	http://www.bsa.cat	
	OBJETIVO	Promover el desarrollo de proyectos de investigación	
	FINANCIACIÓN	BSA	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública / Privada
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	CatSalut	
	VALIDACION	Interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Linkaje con otras fuentes de información locales	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	No	ACTUALIZACIÓN N / D
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Badalona	
	Núm. de pacientes	N / D	
	Núm. de centros	N / D	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	N / D	
	NIVELES ASISTENCIALES	Primaria, especializada, socio sanitario	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde el año 2000	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Demográficas, morbilidad / mortalidad, parámetros de control, diversas escalas clínicas, prescripción / dispensación de medicamentos, uso de recursos sanitarios de ámbito territorial, costes sanitarios directos y costes no sanitarios indirectos	
	PUBLICACIONES	variable (>10 por año)	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Más de un centenar de publicaciones científicas	

REGISTROS DE ENFERMEDAD RENAL

5	REGISTRO	Registro Renal de la Organización Nacional de Trasplantes	
	CONTACTO	http://www.registrorenal.es/	
	OBJETIVO	Coordinar la colaboración entre los diferentes Registros Autonómicos de España que favorezca y dinamice el trabajo colaborativo de los mismos, con el auspicio de la ONT y la SEN, y elaborar una información agrupada de todos los pacientes renales en España que sea útil para gestores sanitarios, clínicos, pacientes y la sociedad en general.	
	FINANCIACIÓN	ONT	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No	
	VALIDACION	Interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Todos los registros renales autonómicos	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí. Enfermos Renales	ACTUALIZACIÓN Anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Nacional	
	Núm. de pacientes	55.200	
	Núm. de centros	341	
	Cobertura poblacional	100% de España	
	Especialistas/Médicos de AP	N / D	
	NIVELES ASISTENCIALES	Centros de Diálisis y Hospitales públicos y privados (concertados), y centros de diálisis tanto públicos como privados (concertados)	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 1997	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Características socio-demográficas, del diagnóstico, del tratamiento, comorbilidades, mortalidad, algunos datos de laboratorio, datos del acceso vascular y datos de tratamientos farmacológicos	
	PUBLICACIONES	N / D	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D	

6	REGISTRO	Registro de Enfermedades Renales Crónicas de Asturias (RERCA)	
	CONTACTO	Ramón Alonso de la Torre Consejería de Salud y Servicios Sanitarios ramon.alonsodelatorre@asturias.org	
	OBJETIVO	Aportar información tabulada y análisis sobre la atención de los enfermos renales crónicos sometidos a hemodiálisis y trasplante renal en Asturias	
	FINANCIACIÓN	Dirección General de Salud Pública y Planificación de Asturias	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D	
	VALIDACION	N / D	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Registro Renal de la Organización Nacional de Trasplantes	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí. Enfermos Renales	ACTUALIZACIÓN Anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Asturias	
	Núm. de pacientes	1427	
	Núm. de centros	N / D	
	Cobertura poblacional	100% de Asturias	
	Especialistas/Médicos de AP	N / D	
	NIVELES ASISTENCIALES	Centros de hemodiálisis u hospitales que ofrecen hemodiálisis, diálisis peritoneal o Trasplante renal	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 1995	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Información personal del paciente, Incidencia, trasplantes, prevalencia, fallecidos, tipo de enfermedad renal primaria, tratamiento, exitus	
	PUBLICACIONES	Informes públicos	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D	

7	REGISTRO	Registro de Enfermedades Renales Crónicas de Canarias	
	CONTACTO	Victor Lorenzo Sellares Hospital Universitario de Canarias vls243@gmail.com, Nicanor Vega Hospital Ntra. Sra. del Pino nvega@correo.hpino.canaria.es	
	OBJETIVO	Los objetivos del Registro Canario son: 1. Elaboración del informe anual. 2. Comparación de datos con otros registros. 3. Elaboración de protocolos de actuación conjunta ante problemas comunes, y 4. Servir de base para estudios clínicos	
	FINANCIACIÓN	N / D	PROVISIÓN DE SERVICIOS N / D
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D	
	VALIDACION	Interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Registro Renal de la Organización Nacional de Trasplantes	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Si	ACTUALIZACIÓN Anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Canarias	
	Núm. de pacientes	N / D	
	Núm. de centros	N / D	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	N / D	
	NIVELES ASISTENCIALES	Centros de Diálisis y Trasplante hospitalarios y no hospitalarios	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 1992	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	N / D	
	PUBLICACIONES	Memoria anual, informe anual,	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D	

8	REGISTRO	Registro de Calcifilaxis	
	CONTACTO	Coordinadores: Vicente Torregrosa y Rosa Ramos. Web: http://www.senefro.org/modules.php?name=calcifilaxis	
	OBJETIVO	N / D	
	FINANCIACIÓN	Promotor: SEN (Sociedad Española de Nefrología); Supervisión: Grupo de Calcifilaxis	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No	
	VALIDACION	Interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	N / D	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	N / D	ACTUALIZACIÓN Anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	N / D	
	Núm. de pacientes	N / D	
	Núm. de centros	N / D	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	N / D	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales/ centros socio-sanitarios	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 2013	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Epidemiológicas y clínicas	
	PUBLICACIONES	Informe anual	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Informes anuales	

PRINCIPALES SISTEMAS DE INFORMACIÓN DE DATOS DE LA VIDA REAL EN ESPAÑA

9	REGISTRO	REGISTRO HD Domiciliaria	
	CONTACTO	Coordinadora: Auxiliadora Bajo (Grupo de apoyo y promoción de la hemodiálisis domiciliaria en España). Web: http://www.senefro.org/modules.php?name=hdd	
	OBJETIVO	N / D	
	FINANCIACIÓN	Financiación: Promotor: SEN (Sociedad Española de Nefrología); Supervisión: Grupo de Hemodiálisis domiciliaria	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública y privada
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D	
	VALIDACION	Interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	N / D	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	No	ACTUALIZACIÓN Anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	N / D	
	Núm. de pacientes	12 pacientes	
	Núm. de centros	2 hospitales	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	N / D	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 2015	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Epidemiológicas y clínicas	
	PUBLICACIONES	Registro anual (pendiente de primer informe)	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Pendiente de primer informe	

10	REGISTRO	Registro de Enfermos Renales en Tratamiento Sustitutivo de Castilla-La Mancha	
	CONTACTO	Gonzalo Gutiérrez Ávila (ggutierrez@jccm.es) - Inmaculada Moreno Alía (imoreno@jccm.es)	
	OBJETIVO	Dar información a todos los profesionales implicados en la planificación, tratamiento y evaluación de la atención a los enfermos con insuficiencia renal terminal de Castilla La Mancha.	
	FINANCIACIÓN	Pública	PROVISIÓN DE SERVICIOS N / D
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D	
	VALIDACION	N / D	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Registro Renal de la Organización Nacional de Trasplantes	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí. Enfermos Renales	ACTUALIZACIÓN Anual. Última: 09/10/15
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha	
	Núm. de pacientes	4495 pacientes	
	Núm. de centros	12	
	Cobertura poblacional	100%	
	Especialistas/Médicos de AP	Especialistas	
	NIVELES ASISTENCIALES	Atención Especializada (Unidades de Hemodiálisis)	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	2003-2014	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Información personal, Unidad de Hemodiálisis, Fecha de Comunicación, Factores de Riesgo, Índice de Charlson Modificado...	
	PUBLICACIONES	N / D	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D	

11	REGISTRO	Registro de Enfermos Renales de Castilla León	
	CONTACTO	Raquel González Fernández, Coordinación Autonómica de Trasplantes de Castilla y León, rgonzalezf@saludcastillayleon.es	
	OBJETIVO	Recopilar información relativa a todos los pacientes con insuficiencia renal terminal, en diálisis o con injerto funcionante cuyo tratamiento y/o seguimiento se realiza en la Comunidad Autónoma de Castilla y León, para su análisis	
	FINANCIACIÓN	N / D	PROVISIÓN DE SERVICIOS N / D
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D	
	VALIDACION	N / D	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Registro Renal de la Organización Nacional de Trasplantes	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí. Enfermos Renales	ACTUALIZACIÓN Anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Castilla León	
	Núm. de pacientes	3.025	
	Núm. de centros	23	
	Cobertura poblacional	100% de Castilla Leon	
	Especialistas/Médicos de AP	N / D	
	NIVELES ASISTENCIALES	Los servicios de nefrología de los hospitales y los centros de diálisis	
	PERIODO DE ESTUDIO VALIDO	Desde 1998	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Prevalencia e incidencia por área de salud, datos sociodemográficos, enfermedad renal primaria, tipo de tratamiento, supervivencia del paciente y del injerto, situación de la lista de espera para trasplante, mortalidad	
	PUBLICACIONES	Informe anual	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D	

12	REGISTRO	Registre de Malalts Renals de Catalunya (RMRC)- Registro de Enfermos Renales de Cataluña GENCAT	
	CONTACTO	http://trasplantaments.gencat.cat/es/professionals/registres_d_activitat_i_seguiment/registre_de_malalts_renals/ carcos@catsalut.cat – kemas@catsalut.cat	
	OBJETIVO	Conocer las características epidemiológicas de los enfermos en Tratamiento Substitutivo Renal (TSR) y servir de base para la elaboración de estudios clínicos, epidemiológicos, de evaluación de recursos asistenciales y planificación sanitaria.	
	FINANCIACIÓN	Servicio público. El registro es parte de los entes públicos de la Generalitat de Catalunya.	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	El registro se gestiona desde la Organización Catalana de Trasplantes (OCATT), la cual forma parte del Servicio Catalán de Salud (CatSalut) (ente público de la Generalitat de Catalunya).	
	VALIDACION	Interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Sí: registro de donación y trasplante de Cataluña, lista de espera para trasplante renal del Laboratorio de Histocompatibilidad de Cataluña y datos de actividades sanitarias facturadas al CatSalut (que es la aseguradora pública de Cataluña, la cual paga el TSR). Se facilitan datos a la Organización Nacional de Trasplantes del Ministerio de Sanidad, al registro de enfermos renales de la European Renal Association (ERA-EDTA) y al Collaborative Transplant Study (Universidad de Heidelberg).	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí. Enfermos Renales	ACTUALIZACIÓN Anual. En breve disponibles los datos hasta 31/12/2014
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Cataluña	
	Núm. de pacientes	Aprox. 30.000 pacientes	
	Núm. de centros	47	
	Cobertura poblacional	100% de Cataluña	
	Especialistas/Médicos de AP	No hay médicos de AP involucrados. Nos facilitan datos el personal médico y administrativo de los centros que prestan TSR en Cataluña (hospitales y centros de diálisis concertados)	
	NIVELES ASISTENCIALES	Centros que prestan TSR en Cataluña (Centros de hemodiálisis u hospitales que ofrecen hemodiálisis, diálisis peritoneal o Trasplante renal)	
	PERIODO DE ESTUDIO VALIDO	Desde 1984	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Características socio-demográficas, del diagnóstico, del tratamiento, comorbilidades, mortalidad, algunos datos de laboratorio, datos del acceso vascular y datos de tratamientos farmacológicos relacionados con el TSR	
	PUBLICACIONES	Informe estadístico anual desde 1984, informes de los centros participantes y aproximadamente 20 publicaciones en revistas internacionales	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Artículos originales, posters, comunicaciones orales o informes	

PRINCIPALES SISTEMAS DE INFORMACIÓN DE DATOS DE LA VIDA REAL EN ESPAÑA

13	REGISTRO	Sistema de información de enfermos renales en tratamiento renal sustitutivo de la Comunidad Autónoma de Extremadura	
	CONTACTO	julianmauro.ramos@ses.gobex.es - maria.garcia@salud.juntaextremadura.net	
	OBJETIVO	Cubrir las necesidades informativas que permitan conocer la incidencia, prevalencia, supervivencia, historia natural y otros aspectos relacionados con los enfermos que reciben tratamiento renal sustitutivo por insuficiencia renal crónica en todos los centros sanitarios de la Comunidad	
	FINANCIACIÓN	Pública (Junta de Extremadura. Servicio Extremeño de Salud)	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Sistema propio del Servicio Extremeño de Salud.	
	VALIDACIÓN	Interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	CIVITAS (tarjeta sanitaria), Registro Renal de la Organización Nacional de Trasplantes	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí. Enfermos Renales	ACTUALIZACIÓN Semestral
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Comunidad Autónoma de Extremadura	
	Núm. de pacientes	2.900 aproximadamente (el registro está “vivo” y sigue incorporando casos ininterrumpidamente)	
	Núm. de centros	13	
	Cobertura poblacional	100% de la Comunidad Autónoma de Extremadura	
	Especialistas/Médicos de AP	Nefrólogos del sistema público de salud y de los centros concertados de tratamiento renal sustitutivo.	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales públicos y privados (concertados), y centros de diálisis tanto públicos como privados (concertados), siendo ambas las fuentes de información del Sistema	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 2002	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Motivo de notificación, Datos del centro, Identificación personal, Datos del proceso, Salida del centro o del registro, Traslado a otro centro de la CCAA, Traslado a otra CCAA, Fallecimiento y causa de fallecimiento, Indicación clínica de cese de tratamiento, Recuperación de la función renal, Pérdida no documentada, Otros motivos de salida	
	PUBLICACIONES	Informes técnicos anuales con datos de incidencia y prevalencia de la Comunidad Autónoma (disponibles en: http://saludextremadura.gobex.es/informestecnicos)	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Se colabora con el Registro nacional de enfermos renales de la Organización Nacional de Trasplantes, y con el Registro europeo de la ERA-EDTA.	

14	REGISTRO	Registro de Enfermos Renais de Galicia (REXERGA)	
	CONTACTO	https://extranet.sergas.es/catpb/Publicaciones/DetallePublicacion.aspx?Idioma=es&IDCatalogo=2418&IdPaxina=40008	
	OBJETIVO	Dar respuesta a las necesidades de información de todos los profesionales implicados en la planificación, el tratamiento y la evaluación de la atención a los enfermos con insuficiencia renal crónica termina	
	FINANCIACIÓN	N / D	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Pertenece al Servicio Gallego de Salud	
	VALIDACIÓN	Interna. Se hace una depuración continua de los datos	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Registro Renal de la Organización Nacional de Trasplantes	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí. Pacientes con enfermedad renal terminal que requieran terapia renal sustitutiva (TRS)	ACTUALIZACIÓN Se va actualizando de forma continuada
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN		
	Núm. de pacientes	Todos los pacientes residentes en Galicia con TRS	
	Núm. de centros	25	
	Cobertura poblacional	100% de Galicia	
	Especialistas/Médicos de AP	Especialistas en nefrología (más de 50 especialistas participan en el registro)	
	NIVELES ASISTENCIALES	Centros de diálisis y servicios de nefrología de los hospitales gallegos	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Datos completos de diálisis y trasplante desde el año 2007 y datos de trasplante (todos los pacientes trasplantados) desde 1994	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Características demográficas, diagnóstico de la enfermedad renal, comorbilidad, serología de virus B, C y VIH, acceso vascular al inicio, fecha de inicio de tratamiento renal sustitutivo, tipo de tratamiento y centro, y todos los cambios de tratamiento y centro que pueda tener el paciente, en caso de trasplante el tipo (vivo o cadáver), y si es combinado o no (y el tipo de combinación como puede ser páncreas, hígado, corazón y pulmón), el posible traslado a otra comunidad y por último, la fecha y causa de éxito	
	PUBLICACIONES	Informes anuales del registro, se envían datos al registro español que hace informes anuales y publicaciones y también se envían datos a la ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplantation Association) con sus informes anuales y publicaciones	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicaciones	

15	REGISTRO	Registro Madrileño de Enfermos Renales (REMER)		
	CONTACTO	Oficina Regional de Coordinación de Trasplantes de la Comunidad de Madrid		
	OBJETIVO	Conocer la incidencia, prevalencia, mortalidad y otros aspectos relacionados de la epidemiología de las enfermedades que cursan con insuficiencia renal terminal en la Comunidad de Madrid, así como los tratamientos sustitutivos empleados. Ayudar en la tarea de diseño de planes de prevención y actuación frente a estas enfermedades, así como servir de herramienta de evaluación de la eficacia de la red asistencial, en sus aspectos sanitarios, económicos y de gestión. Contribuir a una mejor reasignación y distribución de recursos asistenciales en la lucha contra estas enfermedades. Fomentar la investigación epidemiológica y clínica sobre estas enfermedades, contribuyendo a la difusión de información relevante entre los profesionales y la población general. Contribuir, en coordinación con otros registros regionales, nacionales y supranacionales similares, a mejorar el conocimiento de la enfermedad renal crónica y su tratamiento.		
	FINANCIACIÓN	Servicio Madrileño de Salud (Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid)	PROVISIÓN DE SERVICIOS	Pública/Privada
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D		
	VALIDACION	Interna		
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Registro Renal de la Organización Nacional de Trasplantes		
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Si, enfermos renales que precisan tratamiento sustitutivo	ACTUALIZACIÓN	On-line y revisiones anuales
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Comunidad de Madrid y pacientes de otras CC.AA. que son trasplantados en la C. de Madrid		
	Núm. de pacientes	Actualmente unos 8.100 pacientes activos		
	Núm. de centros	38		
	Cobertura poblacional	100 % de la Comunidad de Madrid y los pacientes de otras CC.AA. que son trasplantados en ella		
	Especialistas/Médicos de AP	No		
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales y centros de diálisis especializados		
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 01/01/2008 en adelante		
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Demográficas, de patología renal y de la secuencia de tratamientos renales sustitutivos		
	PUBLICACIONES	Informe REMER anual		
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Con SOMANE (Sociedad Madrileña de Nefrología) y de la Asociación Madrileña para la Lucha contra las Enfermedades Renales (ALCER Madrid)		

16	REGISTRO	Registro de Enfermos Renales de Murcia		
	CONTACTO	M. Carmen Santiuste de Pablos, Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad y Política Social: mcarmen.santiuste@carn.es, Juan B. Cabezueto Romero, Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Reina Sofía. E-mail: juanbecano@gmail.com		
	OBJETIVO	Registrar a todos los pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo, residentes en la Región de Murcia, presentar resultados sobre incidencia, prevalencia y mortalidad		
	FINANCIACIÓN	Consejería de Sanidad y Consumo de Murcia	PROVISIÓN DE SERVICIOS	N / D
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D		
	VALIDACION	N / D		
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Registro Renal de la Organización Nacional de Trasplantes		
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Si, enfermos renales	ACTUALIZACIÓN	Anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Murcia		
	Núm. de pacientes	1767		
	Núm. de centros	13		
	Cobertura poblacional	100% de Murcia		
	Especialistas/Médicos de AP	N / D		
	NIVELES ASISTENCIALES	Servicios de nefrología de los hospitales y centros concertados de hemodiálisis		
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 2011		
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Incidencia, prevalencia, distribución por grupos de edad y sexo, por áreas de salud, enfermedad renal primaria, frecuencia de los distintos tipos de tratamiento, etc.		
	PUBLICACIONES	Informe anual		
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D		

PRINCIPALES SISTEMAS DE INFORMACIÓN DE DATOS DE LA VIDA REAL EN ESPAÑA

17	REGISTRO	Giltzurrun-Gaixoei Buruzko eae-ko Informazio-Unitatea (GINFOR,EAE), Unidad de Información sobre Pacientes Renales de la Comunidad Autónoma del País Vasco (UNIPAR).	
	CONTACTO	unipar@osakidetza.net, Joseba Aranzabal, Coordinación de Trasplantes, Osakidetza Servicio Vasco de salud: unipar@osakidetza.net, Angela Magaz, Grupo Albor-COHS: amagaz@gac.com.es, gac@gacinvestigacion.com	
	OBJETIVO	Facilitar información evolutiva fiable sobre los pacientes con IRCT a los profesionales sanitarios, así como fomentar el intercambio de información entre los distintos Servicios implicados en el tratamiento y seguimiento de los enfermos renales de la CAPV, y la gestión de la lista de espera para trasplante renal.	
	FINANCIACIÓN	Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud	PROVISIÓN DE SERVICIOS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D	N / D
	VALIDACION	Interna, semestralmente	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Registro Renal de la Organización Nacional de Trasplantes y registros internacionales como la ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) y la USRDS (United States Renal Data System).	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Si, enfermos renales	ACTUALIZACIÓN
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	País Vasco	Anual
	Núm. de pacientes	N / D	
	Núm. de centros	12	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	N / D	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales y centros de diálisis especializados	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 1991	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Datos sociales y de identificación, enfermedad renal primaria, condiciones comórbidas, datos serológicos, datos de tratamiento, datos de trasplante, datos de hemodíalisis, datos de diálisis peritoneal, datos de lista de espera de trasplante, datos de mortalidad	
	PUBLICACIONES	Informe anual	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D	

18	REGISTRO	Registro de Enfermos Renales de La Rioja	
	CONTACTO	martamendi@riojasalud.es, mehuarte@riojasalud.es	
	OBJETIVO	Cubrir las necesidades informativas que permitan conocer la incidencia, prevalencia, Supervivencia, historia natural y aspectos relacionados con los enfermos diagnosticados y/o tratados de insuficiencia renal crónica en tratamiento renal sustitutivo en el Servicio Riojano de Salud (SERIS).	
	FINANCIACIÓN	Ninguna	PROVISIÓN DE SERVICIOS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Servicio Riojano de Salud	Publica
	VALIDACION	Interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Centros de diálisis y trasplante de la CA de La Rioja	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Si, Enfermedad Renal Crónica en tratamiento Renal Sustitutivo	ACTUALIZACIÓN
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	CA de La Rioja	Anual
	Núm. de pacientes	391	
	Núm. de centros	3	
	Cobertura poblacional	319.002 habitantes (100% población)	
	Especialistas/Médicos de AP	11 especialistas	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospital San Pedro, Hospital Fundación Calahorra, Centro diálisis concertado	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	N / D	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Incidencia, prevalencia, diagnóstico de enfermedad, mortalidad, causa de muerte pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento de diálisis (diálisis peritoneal y hemodíalisis), trasplante renal de vivo y cadáver	
	PUBLICACIONES	Página Web Sociedad Española Nefrología, página web Registro Español pacientes renales (REER)	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D	

19	REGISTRO	Registre de Malalts Renals de la Comunitat Valenciana (REMRENAL)		
	CONTACTO	epidemiologia_dgsp@gva.es		
	OBJETIVO	Realizar la vigilancia epidemiológica: incidencia, prevalencia, supervivencia, historia natural y características sociodemográficas de los enfermos con Tratamiento Renal Sustitutivo (Hemodiálisis, Diálisis Peritoneal, Trasplante renal) por Enfermedad Renal Terminal (Estadio 5).		
	FINANCIACIÓN	Conselleria Sanidad Universal y Salud Pública. Generalitat Valenciana.	PROVISIÓN DE SERVICIOS	Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No		
	VALIDACION	Validación interna y externa (ERA-EDTA-Registry).		
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Sí, locales (SIP-Tarjeta Sanitaria SIP, Historia Clínica Hospitalaria Informatizada, SIA-Hª Salud electrónica atención primaria...) y nacionales (Índice de defunciones).		
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí, Enfermedad Renal Terminal (Estadio 5).	ACTUALIZACIÓN	Anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Comunidad Valenciana		
	Núm. de pacientes	18500 pacientes (a 01/01/2015)		
	Núm. de centros	48 Centros Asistenciales Hemodiálisis en centro, 2 hospitales hemodiálisis domiciliaria, 17 Hospitales de referencia en Diálisis Peritoneal y 4 hospitales de referencia para trasplante renal		
	Cobertura poblacional	100% de la Comunidad Valenciana		
	Especialistas/Médicos de AP	48 Nefrólogos		
	NIVELES ASISTENCIALES	Servicios Nefrología Comunitat Valenciana (hospitales y centros asistenciales)		
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 1992		
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Identificación individual-sociodemográfica, proceso de la enfermedad (diagnóstico, tratamiento y seguimiento), fuentes de información (Centros asistenciales) según los criterios de Grupo Español de Enfermos Renales(GREER) y de la European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA-Registry)		
	PUBLICACIONES	Informes Salud anual desde 1992		
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Diversas publicaciones científicas		

20	REGISTRO	Soc. Esp. De Nefrología: Registro de Glomerulonefritis		
	CONTACTO	Coordinador: Juan M. López Gómez. Web: http://www.senefro.org/modules.php?name=registrosselectionG		
	OBJETIVO	N / D		
	FINANCIACIÓN	Promotor: SEN (Sociedad Española de Nefrología); Supervisión: Grupo de Enfermedades glomerulares (GLOSEN)	PROVISIÓN DE SERVICIOS	Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D		
	VALIDACION	N / D		
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	N / D		
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí, Glomerulonefritis	ACTUALIZACIÓN	Anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Nacional		
	Núm. de pacientes	6908 registros		
	Núm. de centros	Hospitales, centros socio-sanitarios		
	Cobertura poblacional	N / D		
	Especialistas/Médicos de AP	N / D		
	NIVELES ASISTENCIALES	N / D		
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Creado en 1987, recogida de datos a través de la web de la S.E.N (desde 2009)		
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Datos epidemiológicos, clínicos y resultados de biopsias realizadas en nuestro país		
	PUBLICACIONES	En la web de la S.E.N. se publican los informes anuales, presentados en el Congreso de la S.E.N.		
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Informes anuales		

PRINCIPALES SISTEMAS DE INFORMACIÓN DE DATOS DE LA VIDA REAL EN ESPAÑA

21	REGISTRO	Soc. Esp. De Nefrología: Registro de Diálisis y Trasplantes		
	CONTACTO	ONT:Eduardo Martín y S.E.N.-Emilio Sánchez. http://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=128		
	OBJETIVO	Objetivo del registro: Los objetivos comunes para los 10 registros son: proporcionar los datos epidemiológicos y asistenciales necesarios para la planificación eficaz de la atención a la IRCT; determinar las características demográficas y clínicas de la población con IRCT; promover la investigación clínica; difundir la información sobre la IRCT mediante una memoria anual o publicaciones periódicas		
	FINANCIACIÓN	Promotor: SEN (Sociedad Española de Nefrología); supervisión: GRER (Grupo de Registros de Enfermos Renales); elaboración: COHS, Consultores en Ciencias Humanas	PROVISIÓN DE SERVICIOS	Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Sí (dependiendo de la CCAA)		
	VALIDACION	Interna		
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Sí, como por ejemplo la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), la European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), United States Renal Data System, etc		
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Si. Enfermedad Renal	ACTUALIZACIÓN	Anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Nacional, en 13 de las 17 CCAA		
	Núm. de pacientes	N / D		
	Núm. de centros	Aproximadamente 332 centros a fecha 2013		
	Cobertura poblacional	74% de la población		
	Especialistas/Médicos de AP	N / D		
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales y centros socio-sanitarios		
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde el año 2005		
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Incidencia, prevalencia, fallecimiento, variables específicas de diálisis, trasplantes tratamientos, traslados, hospitalizaciones, neoplasias, etc.		
	PUBLICACIONES	En la web de la S.E.N., se recogen los informes anuales, presentados en el Congreso de la S.E.N. Los resultados en forma de publicación son: informe del Registro de Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica de Andalucía; las insuficiencias Renales en Tratamiento Sustitutivo en Asturias. Informe de Situación; Registro de Diálisis y Trasplante Renal de Castilla y León. Informe estadístico; Registro de Malalts Renals de Catalunya. Informe estadístico; Registro de Enfermos Renales de la Comunidad Valenciana; Informe Técnico del Sistema de información de Enfermos renales en Tratamiento Renal Sustitutivo de la Comunidad Autónoma de Extremadura; Informe Epidemiológico de Pacientes Renales – Giltzurrin- Gaixoei Buruzko Txosten Epidemiologikoa. EAE/ CAPV		
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Informes, publicaciones, reportes, etc.		

22	REGISTRO	Soc. Esp. De Nefrología: Registro de Hemodiálisis Diaria		
	CONTACTO	Coordinador: Francisco Maduell. Web: http://www.senefro.org/modules.php?name=login&d_op=reguser&idwebstructure=634&type=1&lo_mod=webstructure		
	OBJETIVO	N / D		
	FINANCIACIÓN	Promotor: SEN (Sociedad Española de Nefrología); Supervisión: Grupo de Hemodiálisis diaria	PROVISIÓN DE SERVICIOS	Pública y privada
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No		
	VALIDACION	Interna		
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	No		
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	No. Base de datos para pacientes con necesidad de recibir hemodiálisis	ACTUALIZACIÓN	Anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	N / D		
	Núm. de pacientes	710 pacientes		
	Núm. de centros	251 hospitales		
	Cobertura poblacional	N / D		
	Especialistas/Médicos de AP	N / D		
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales y centros socio-sanitarios		
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Creado en 2004, recogida de datos a través de la SEN		
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Epidemiológicas, clínicas, datos propios de la diálisis		
	PUBLICACIONES	Informes anuales accesibles una vez registrado en la web (2005-2007-2010). Acceso a datos, estadísticas y gráficos desde la administración de la web		
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Informes anuales		

DATOS DE LA VIDA REAL EN EL SISTEMA SANITARIO ESPAÑOL

23	REGISTRO	Registro de cáncer REDECAN	
	CONTACTO	http://redcan.org/es/index.cfm	
	OBJETIVO	Potenciar el papel de los Registros de Cáncer de Base Poblacional de España (RCBP) y del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) como uno de los principales elementos del sistema de información del cáncer en España para incrementar su papel en el objetivo general de vigilancia y control del cáncer. REDECAN proporciona un marco continuo y organizado para las actividades de los RCBPs de España y del Registro Español de Tumores Infantiles.	
	FINANCIACIÓN	Autofinanciación	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública/Privada
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Registro acreditado como Sistema de información de interés para el SNS	
	VALIDACION	Interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	No (aunque a nivel de cada uno de los registros se aportan datos para proyectos nacionales e internacionales)	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí, cáncer	ACTUALIZACIÓN N / D
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Los territorios abarcados por cada uno de los registros de cáncer participantes en la Red Española de Registros de Cáncer	
	Núm. de pacientes	1.026.955 pacientes	
	Núm. de centros	15 registros de cáncer de base poblacional	
	Cobertura poblacional	Para todas las edades: Provincias de Albacete, Álaba, Asturias, Bizkaia, Castellón, Ciudad Real, Cuenca, Girona, Granada, Gipuzkoa, La Rioja, Las Palmas, Murcia, Navarra, Santa Cruz de Tenerife y Tarragona; la isla de Mallorca. Para las edades infantiles (0-14): Provincias de Alicante y Valencia.	
	Especialistas/Médicos de AP	N / D	
	NIVELES ASISTENCIALES	N / D	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Dependiendo del Registro (territorio), desde 1970 hasta 2007	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Características demográficas (sexo, edad al diagnóstico, municipio de residencia, lugar de nacimiento), tipo tumoral (localización y sublocalización del tumor primario, tipo histológico y comportamiento), fecha del diagnóstico, fecha y causa de la defunción.	
	PUBLICACIONES	Monografías de los propios registros, publicaciones en revistas científicas nacionales e internacionales de artículos colaborativos.	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicación	

24	REGISTRO	Registro Nacional de Melanoma de la Academia Española de Dermatología y Venereología	
	CONTACTO	http://www.registromelanoma.org ; asistencia técnica rmmc@ecbio.net	
	OBJETIVO	Evaluar la historia natural del melanoma cutáneo incluyendo sus características, manejo clínico y pronóstico de los pacientes independientemente del tratamiento que reciban. Para la evaluación de la historia natural del melanoma cutáneo se evalúa: 1. Incidencia y la prevalencia de la enfermedad; 2. Estudio de las tendencias en la incidencia a lo largo del tiempo; 3. Identificar grupos de pacientes de alto riesgo; 4. Descripción de la supervivencia de los pacientes y tiempo hasta la progresión de la enfermedad.	
	FINANCIACIÓN	Fundación de la Academia Española de Dermatología y Venereología	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública/Privada
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No	
	VALIDACION	En la codificación interna de la base de datos, monitorización de casos y validación de variables en el proceso de análisis estadístico	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	No	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí	ACTUALIZACIÓN N / D
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Nacional	
	Núm. de pacientes	18.500	
	Núm. de centros	310, participación abierta a más centros	
	Cobertura poblacional	España	
	Especialistas/Médicos de AP	Dermatólogos, oncólogos, anatomo-patólogos, cirujanos	
	NIVELES ASISTENCIALES	Centros de especialidades y Hospitales	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Fase transversal 1997-2010; Fase de seguimiento prospectivo 2011-2015	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Datos epidemiológicos sobre el diagnóstico del melanoma, datos sobre la progresión de los pacientes en seguimiento o progresión de la enfermedad	
	PUBLICACIONES	Publicación anual	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicación	

PRINCIPALES SISTEMAS DE INFORMACIÓN DE DATOS DE LA VIDA REAL EN ESPAÑA

25	REGISTRO	Registro de Cáncer de Granada	
	CONTACTO	http://cancergranada.org/	
	OBJETIVO	Es un registro de cáncer de población, que inicia su actividad en el año 1985 como proyecto de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, adscrito a la Escuela Andaluza de Salud Pública. Se recogen datos de los pacientes, residentes en la provincia de Granada, diagnosticados de cáncer a partir de enero de 1985. Esto permite conocer la incidencia de cáncer en Granada, las tendencias temporales de la incidencia, así como la supervivencia de los pacientes. Esta información es de utilidad para la vigilancia y el control del cáncer en Granada y sirve de base para la investigación epidemiológica en cáncer	
	FINANCIACIÓN	Consejería de Salud, Junta de Andalucía	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública/Privada
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Registro acreditado por la Internacional Agency for research on Cancer (IARC), miembro de la European Network of Cancer registries (ENCR), Association International of Cancer registries (AICR) y Red Española de registros de Cáncer (REDECAN)	
	VALIDACION	Interna y Externa	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Sí, públicas y privadas	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí, cáncer	ACTUALIZACIÓN Permanente, periodicidad anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Provincia de Granada, con una población próxima a 900.000 habitantes	
	Núm. de pacientes	110.000 pacientes	
	Núm. de centros	1	
	Cobertura poblacional	Para todas las edades y para todos los cánceres, incluido el cáncer de piel no melanoma	
	Especialistas/Médicos de AP	N / D	
	NIVELES ASISTENCIALES	N / D	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 1985 a 2012	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Características demográficas (sexo, edad al diagnóstico, municipio de residencia, lugar de nacimiento), tipo tumoral (localización y sublocalización del tumor primario, tipo histológico y comportamiento), fecha del diagnóstico, fecha y causa de la defunción. Para los cánceres de mama, colon-recto, pulmón, melanoma cutáneo recoge además información complementaria sobre estado en el momento del diagnóstico, procedimientos diagnósticos, tratamiento, marcadores diagnósticos y pronósticos, y seguimiento (recaidas, metástasis y segundos tumores primarios)	
	PUBLICACIONES	Publicaciones en web y en revistas indexadas del primer cuartil. Publicación en Cancer Incidence in Five Continents y en Cancer Incidence in Childhood	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicaciones científicas y numerosos proyectos de investigación (EPIC, EUROCARE, ...)	

REGISTROS DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

26	REGISTRO	ReGICor: Registro Geroní del Cor	
	CONTACTO	Contribuir al conocimiento de i) la magnitud del problema de las enfermedades cardiovasculares, ii) sus causas, estudiando la influencia de los mecanismos moleculares, celulares y ambientales en el desarrollo de la enfermedad coronaria, y iii) las mejores estrategias de prevención a escala poblacional. REGICOR también tiene como objetivo la formación de nuevos investigadores en esta área de conocimiento.	
	OBJETIVO	http://www.regicor.org/	
	FINANCIACIÓN	Competitiva de agencias financiadoras de la investigación biomédica	PROVISIÓN DE SERVICIOS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No	No. REGICOR es un proyecto de investigación
	VALIDACION	Interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Sí	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Enfermedades cardiovasculares	ACTUALIZACIÓN
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	6 comarcas de la provincia de Girona (Alt Empordà, Baix Empordà, la Selva, Gironès, Garrotxa, Pla de l'Estany)	Seguimiento de las cohortes activo
	Núm. de pacientes	Cohorte de población general de 35 a 74 años de unas 10.000 personas, y una cohorte de unos 4000 pacientes que han presentado un síndrome coronario agudo en el periodo 1978-2009	
	Núm. de centros	Hospitales del área monitorizada	
	Cobertura poblacional	Más de 600.000 personas	
	Especialistas/Médicos de AP	Grupo de investigación multidisciplinar en el que participan entre otros profesionales: enfermería, médicos de atención primaria, cardiólogos, epidemiológicos, biólogos moleculares, bioestadísticos	
	NIVELES ASISTENCIALES	Proyecto de investigación	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	La cohorte de pacientes con síndrome coronario agudo se ha reclutado en el periodo 1978-2009. La cohorte de población general se ha reclutado en el periodo 1995-2005	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Características demográficas, factores de riesgo cardiovascular, antropometría, dieta, actividad física, exposición a contaminación ambiental, acontecimientos cardiovasculares	
	PUBLICACIONES	Más de 150 publicaciones en revistas científicas indexadas	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Las colaboraciones se basan en objetivos concretos aprobados por el Comité Científico y tienen como resultado la publicación científica y divulgación a la sociedad	

27	REGISTRO	FRENA: Registro informatizado sobre Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial. Sociedad Española de Medicina Interna	
	CONTACTO	S & H Medical Science Service, c/ Espronceda, 27 - 1º A, 28003 Madrid. Teléfono: 91 535 71 83, Fax: 91 554 41 14. Correo electrónico: frena@shmedical.es	
	OBJETIVO	La obtención de una amplia base de datos de pacientes en prevención secundaria, que nos permita conocer hasta qué punto influye el adecuado control de los factores de riesgo sobre la evolución clínica de la enfermedad en condiciones de práctica clínica habitual	
	FINANCIACIÓN	Pública/Privada (patrocinado durante los años 2008 y 2009 por Sanofi-Aventis)	PROVISIÓN DE SERVICIOS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No	N / D
	VALIDACION	N / D	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	No	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí, Enfermedad arterial	ACTUALIZACIÓN
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Nacional	Anual, bianual
	Núm. de pacientes	Más de 1660 pacientes	
	Núm. de centros	Actualmente, 25 centros activos y más de 150 centros en stand-by (han aportado pacientes al registro aunque no en este momento)	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	Cardiólogos, Médicos de Cirugía Vascular, de Medicina Física y Rehabilitación, Nefrólogos, Medicina Interna, Angiología, Neurología, Unidades de Lípidos y Riesgo Cardiovascular y médicos de AP	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales y Centros de salud	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	N / D	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Datos de ingreso, factores de riesgo, datos biológicos, tratamiento administrado, etc	
	PUBLICACIONES	17 publicaciones encontradas desde el año 2008 en Revistas como Angiology, Eur J Prev Cardiol, Thromb Res, Atherosclerosis, Arch Phys Med Rehabil, J Vasc Surg and Intern Emerg Med	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicaciones	

REGISTROS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

28	REGISTRO	Biobadaderm: Registro Español de tratamientos sistémicos en psoriasis	
	CONTACTO	https://biobadaser.ser.es/biobadaderm/index.html	
	OBJETIVO	1. Identificar acontecimientos adversos (AA) relevantes que aparezcan durante el tratamiento con terapias biológicas, y estimar su frecuencia de aparición. 2. Identificar AA inesperados, en particular aquellos que pueden ocurrir tras periodos largos de exposición. 3. Identificar AA relevantes que aparezcan tras la suspensión del tratamiento. 4. Estimar el riesgo relativo de aparición de AA con terapias biológicas en pacientes con psoriasis, frente a pacientes psoriásicos expuestos a otros tratamientos sistémicos (no biológicos) y 5. Identificar factores de riesgo de padecer AA con estos tratamientos	
	FINANCIACIÓN	Fundación AEDV que obtiene fondos de la industria. Cofinanciado por AEMPS	PROVISIÓN DE SERVICIOS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No	Pública/Privada
	VALIDACIÓN	Monitorización online continua e in-situ anual	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	No	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Si, psoriasis	ACTUALIZACIÓN
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Nacional	Informe público anual (en Enero)
	Núm. de pacientes	2333 (septiembre 2015)	
	Núm. de centros	13	
	Cobertura poblacional	<10% España	
	Especialistas/Médicos de AP	Especialistas (Dermatólogos)	
	NIVELES ASISTENCIALES	Atención especializada	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde Octubre de 2008	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Demográficas, exposición a fármacos y acontecimientos adversos	
	PUBLICACIONES	https://biobadaderm.fundacionpielsana.es/biobadaderm/cgi-bin/upload/publicaciones.aspx	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D	

29	REGISTRO	BIOBADASER: Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológica en Enfermedades Reumáticas	
	CONTACTO	https://biobadaser.ser.es/biobadaser/index.html	
	OBJETIVO	Conocer bien la seguridad de las terapias biológicas a largo plazo	
	FINANCIACIÓN	Varios laboratorios farmacéuticos con productos biológicos para las enfermedades reumáticas en el mercado apoyan económicamente el registro según un acuerdo de colaboración por el que la aportación económica es igual por todos, y en ningún caso supera al doble de la aportación realizada por la SER o la AEMPS, y que garantiza la independencia del registro.	PROVISIÓN DE SERVICIOS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Colaboración entre los reumatólogos españoles, la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología (FER), la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMyPS) y la Sociedad Española de Reumatología (SER).	N / D
	VALIDACIÓN	Para la evaluación de la consistencia y la calidad, la base de datos se supervisa constantemente en línea y una vez al año se aconseja a las unidades participantes para actualizar la información de todos los pacientes. Además, anualmente se selecciona una muestra aleatoria de pacientes que se audita in situ en todos los centros. A partir de enero de 2008, la validación adicional de los datos también se aseguró con el contacto directo con los pacientes por los responsables del proyecto para confirmar si los pacientes están vivos o han sido ingresados en un hospital por cualquier motivo en el año anterior.	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Presenta aspectos comunes con otros registros como Biobadamerica o Biobadamérica	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Si: enfermedades reumáticas y otras enfermedades autoinmunes	ACTUALIZACIÓN
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	N / D	Anual
	Núm. de pacientes	7067	
	Núm. de centros	10 hospitales	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	Reumatólogos	
	NIVELES ASISTENCIALES	Centros hospitalarios	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 2002	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Características demográficas, diagnóstico, descriptivo de los tratamientos, seguridad (EAs incluyendo densidad, incidencia y severidad).	
	PUBLICACIONES	46 publicaciones e informes anuales	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Informes anuales	

30	REGISTRO	REGISPONSER: Registro Nacional de Pacientes con Espomdiloartritis	
	CONTACTO	http://www.sidiap.org/index.php?lang=es	
	OBJETIVO	Promover el desarrollo de proyectos de investigación utilizando datos procedentes de la historia clínica e-CAP y de otras bases de datos complementarias, así como generar bases de datos fiables para la investigación a partir de los registros de la historia clínica electrónica de Atención Primaria del ICS (e-CAP).	
	FINANCIACIÓN	Autofinanciación	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública / Privada
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Instituto catalán de salud	
	VALIDACION	Interna. Finalizada para algunas variables, ongoing para otras.	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Si: locales y nacionales (BIFAP) así como colaboraciones con BBDD internacionales (CPRD, THIN, Pedianet, IPCI, Pharmo, Aarhus, etc)	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	No	ACTUALIZACIÓN N / D
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Cataluña	
	Núm. de pacientes	aprox 6 millones	
	Núm. de centros	274	
	Cobertura poblacional	85% de Cataluña	
	Especialistas/Médicos de AP	3400 médicos de AP, 853 pediatras de AP	
	NIVELES ASISTENCIALES	Centros de salud	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Dependiendo de las variables, desde 2000, 2001 o 2005	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Características demográficas, eficacia, datos de dispensación en farmacia...	
	PUBLICACIONES	>40 publicaciones en revistas científicas internacionales	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicación	

REGISTROS DE REGISTROS DE ENFERMEDADES RARAS

31	REGISTRO	Registro de Pacientes DMD España
	CONTACTO	https://www.duchenne-spain.org/registro-pacientes/ Web: registro@duchenne-spain.org
	OBJETIVO	Ayudar a los médicos, investigadores y compañías biofarmacéuticas en el desarrollo de nuevos ensayos clínicos para la Distrofia Muscular de Duchenne / Becker, identificando a los pacientes que viven en España y posibilitando un reclutamiento rápido y eficaz de pacientes que puedan beneficiarse de los nuevos ensayos clínicos.
	FINANCIACIÓN	Privada
	PROVISION DE SERVICIOS	Privada
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No
	VALIDACION	Interna
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Internacional, con Treat-NMD
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí, pacientes diagnosticados con Distrofia Muscular de Duchenne / Becker y Mujeres Portadoras que viven en España
	ACTUALIZACIÓN	N / D
	AREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Nacional
	Núm. de pacientes	115
	Núm. de centros	100% de centros nacionales
	Cobertura poblacional	100% de España
	Especialistas/Médicos de AP	100% de especialistas/ médicos
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Creación y puesta en marcha en junio de 2015
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Datos contacto paciente/familia, datos diagnóstico genético, toma de fármacos, aspectos de comportamiento, terapias de rehabilitación, datos deambulación, función ortopédica, cardíaca y pulmonar, cirugía, ensayos clínicos...
	PUBLICACIONES	Ninguna
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D

32	REGISTRO Registro de Enfermedades Raras - Instituto de Salud Carlos III		
CONTACTO		Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III. Avda. Monforte de Lemos, 5, 28029. Madrid. Tel.: 91 822 20 32. Fax: 91 387 78 95 E-mail: registro.raras@isciii.es. Páginas web: https://registroraras.isciii.es y https://spaindr.isciii.es	
OBJETIVO		1. Desarrollar y mantener actualizado un censo, fiable, dotado de adecuada validez interna y externa y lo más completo posible de pacientes que padezcan alguna de las denominadas Enfermedad Raras, es decir, aquellas cuya prevalencia sea menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes para poder desarrollar investigación de mayor calidad y validez. 2. Proporcionar a las personas afectadas y sus familias el acceso a diferentes recursos sobre su enfermedad, entre ellos información fiable sobre la enfermedad en lenguaje asequible, resúmenes de todas las publicaciones médicas que aparecen en la literatura científica mundial sobre la enfermedad, los nuevos tratamientos que se están investigando, asociaciones de afectados, etc. 3. Asociar sus propios datos con la posibilidad de almacenar muestras biológicas de los pacientes en el Biobanco Nacional de Enfermedades Raras (BioNER)	
FINANCIACIÓN		Pública (Instituto de Salud Carlos III), Y fondos de instituciones nacionales y extranjeras (Dirección General de la Salud y Consumidores (DG SANCO), Comisión Europea; The International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública
CONCERTADA CON SERVICIO Servicios de salud de todas las Comunidades Autónomas, y con el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria del Ministerio de DE SALUD Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.			
VALIDACION		Interna. Finalizada para algunas variables, en proceso para otras.	
LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.		Sí; nacionales e internacionales	
ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD		Se incluyen todas las enfermedades raras	ACTUALIZACIÓN Anual para el registro poblacional, permanente para los registros de pacientes.
AREA GEOGRAFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN		Nacional	
Núm. de pacientes		Se han identificado más de 1 millón de casos. Potencialmente tres millones de casos que padecen alguna enfermedad rara	
Núm. de centros		N / D	
Cobertura poblacional		100% de la población residente en España	
Especialistas/Médicos de AP		N / D	
NIVELES ASISTENCIALES		Incluye cualquier enfermedad rara diagnosticada e identificable en los sistemas de información sanitaria, y en los diferentes niveles asistenciales (bases de datos hospitalarias (Conjunto Mínimo Básico de Datos), atención primaria o especializada, registros de mortalidad, etc).	
PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO		Datos a partir de 2010 hasta la actualidad.	
PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS		55 variables que incluyen datos identificativos, socio-demográficos y clínico-epidemiológicos, que son recogidos de forma estandarizada en todo el territorio nacional de acuerdo con el Manual de Procedimientos de la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (SpainRDR). Las enfermedades aparecen codificadas mediante los códigos CIE-9MC y CIE-10, código ORPHA, código OMIM cuando procede, y actualmente se trabaja para incorporar la terminología SNOMED-CT	
PUBLICACIONES		>100	
RESULTADO DE COLABORACIONES		Publicaciones, ponencias y comunicaciones en reuniones científicas nacionales e internacionales	

PRINCIPALES SISTEMAS DE INFORMACIÓN DE DATOS DE LA VIDA REAL EN ESPAÑA

33	REGISTRO	Registro de cirugía de Mohs en España. AEDV	
	CONTACTO	investigacion@aedv.es	
	OBJETIVO	Describir la cirugía de Mohs en España, sus resultados en términos de complicaciones y efectividad y los factores de la técnica que influyen en los resultados	
	FINANCIACIÓN	Fundación AEDV	PROVISIÓN DE SERVICIOS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No	Pública/Privada
	VALIDACION	Monitorización online continua e in-situ anual	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	No	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	No, específica de técnica terapéutica (Cirugía de Mohs)	ACTUALIZACIÓN
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Nacional	Informes internos mensuales. Análisis anual
	Núm. de pacientes	1924 (septiembre 2015)	
	Núm. de centros	16	
	Cobertura poblacional	> 50% de la cirugía de Mohs realizada en España	
	Especialistas/Médicos de AP	Especialistas (Dermatólogos)	
	NIVELES ASISTENCIALES	Atención especializada	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde Julio de 2013	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Demográficas, características del tumor, de la cirugía realizada y de la evolución del paciente	
	PUBLICACIONES	2 en revistas internacionales	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D	

34	REGISTRO	Registro de pacientes con la enfermedad de McArdle	
	CONTACTO	http://euromacregistry.eu/	
	OBJETIVO	Registrar el mayor número posible de pacientes afectados por glucogenosis neuromusculares poco frecuentes con el fin de promover la sensibilización y la comprensión de la enfermedad de McArdle y los trastornos relacionados, a fin de armonizar los estándares de diagnóstico y la atención médica, además de fomentar la investigación	
	FINANCIACIÓN	European Commission's Directorate General for Health and Consumers (DG-SANCO)	PROVISIÓN DE SERVICIOS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No	Pública
	VALIDACION	Interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	No	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Grupo reducido de enfermedades (glucogenosis tipo I a VII)	ACTUALIZACIÓN
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Internacional	Continua
	Núm. de pacientes	75 (hasta el momento). Objetivo: 500	
	Núm. de centros	17 centros de referencia + centros adscritos	
	Cobertura poblacional	España, Francia, Alemania, UK, Italia, Dinamarca, Grecia y Turquía	
	Especialistas/Médicos de AP	8 especialistas de referencia (1 por país), que coordinan un número abierto de profesionales que participan en el registro de pacientes	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales de referencia (registro a cargo de especialistas en glucogenosis)	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	2013-2016 con previsión de extensión temporal	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Datos demográficos, diagnóstico genético, datos clínicos, enfermedades concomitantes, datos funcionales y tratamientos	
	PUBLICACIONES	1 publicación (Neuromuscul Disord 2015;25:739-45)	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicación, comunicaciones en conferencias y congresos, cursos formativos, actividades de divulgación, análisis de datos del registro	

35	REGISTRO	Registro de afectados de la Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales FEETEG		
	CONTACTO	www.feeteg.org		
	OBJETIVO	Creación y mantenimiento de un Registro Nacional de afectados por la enfermedad al efecto de su control y estudio		
	FINANCIACIÓN	Autofinanciación basada en proyectos	PROVISIÓN DE SERVICIOS	Pública/Privada
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Instituto de Investigación Sanitaria Aragón		
	VALIDACION	Interna. Finalizada para algunas variables, ongoing para otras		
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Sí, CIBERER, ORPHANET; E-RARE		
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí, enfermedad de Gaucher y otras lisosomales	ACTUALIZACIÓN	Semestral
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	España		
	Núm. de pacientes	376 pacientes y 1423 familiares.		
	Núm. de centros	96 hospitales		
	Cobertura poblacional	46.000.000 habitantes		
	Especialistas/Médicos de AP	Hematólogos, Pediatras, Internistas, Digestólogos		
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales		
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 1993		
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Demográficas, Clínicas, genéticas, analíticas, de imagen, tratamiento		
	PUBLICACIONES	> 65 en revistas de impacto. 4 monografías y 3 mas en elaboración		
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicaciones, patentes, colaboración con asociaciones de pacientes		

36	REGISTRO	REWBA: Registro Español de los Síndromes de Wolfram, Bardet-Biedl y Alstrom		
	CONTACTO	https://rewba.idibell.cat/users		
	OBJETIVO	Recoger información asociada a los síndromes mencionados para impulsar el estudio en España de dichas enfermedades. Con toda esta información, los científicos estarán un poco más cerca de conocerlas y buscar tratamientos para las mismas. Con este registro se podrán establecer las posibles correlaciones existentes entre las mutaciones del paciente y los síntomas que tengan (genotipo-fenotipo), cómo cursa la enfermedad (su historia natural) y cómo las mutaciones afectan al curso de la enfermedad		
	FINANCIACIÓN	En desarrollo se financió por CIBERER e IDIBELL. El mantenimiento se financia a partir de fondos propios de los grupos de investigación que lo promueven	PROVISIÓN DE SERVICIOS	Pública/privada
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No		
	VALIDACION	Interna		
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Está previsto compartir información con el registro europeo EURO-WABB, en cuanto sea posible		
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí. Actualmente los síndromes de Wolfram, Bardet-Biedl y Alström	ACTUALIZACIÓN	N / D
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	En principio países de habla hispana		
	Núm. de pacientes	Actualmente 3		
	Núm. de centros	N / D		
	Cobertura poblacional	Desconocida, ya que se desconoce la prevalencia de las enfermedades recogidas y el número de pacientes		
	Especialistas/Médicos de AP	Cualquier médico con pacientes de las enfermedades recogidas		
	NIVELES ASISTENCIALES	N / D		
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 2011		
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Síntomas, edad de aparición, variantes genéticas		
	PUBLICACIONES	N / D		
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D		

REGISTROS DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

37	REGISTRO	Estudio Multicéntrico Español de los Tumores pulmonares Neuroendocrinos (EMETNE-SEPAR)		
	CONTACTO	www.separ.es		
	OBJETIVO	Acumular y contrastar experiencia en el diagnóstico y tratamiento de este tipo de tumores y muy especialmente en lo que la diferenciación neuroendocrina supone para su pronóstico		
	FINANCIACIÓN	Fundación Respira de la Sociedad Española de neumología y Cirugía Torácica y Becas FIS	PROVISIÓN DE SERVICIOS	Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No		
	VALIDACIÓN	Interna		
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	No		
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí, Tumores pulmonares neuroendocrinos	ACTUALIZACIÓN	N / D
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN			
	Núm. de pacientes	>1500 pacientes incluidos		
	Núm. de centros	25		
	Cobertura poblacional	30%-40% España		
	Especialistas/Médicos de AP	45 Cirujanos torácicos, 8 patólogos, 1 oncólogo		
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales		
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Dependiendo de las variables desde 1999, 2009		
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Variables demográficas, estadio tumoral, función respiratoria, resección quirúrgica, anatomía patológica, metástasis, supervivencia		
	PUBLICACIONES	>10 en revistas y libros de difusión internacional		
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicación		

REGISTROS DE NEUROLOGÍA

38	REGISTRO	ReDeGi (Registro de Demencias de Girona)	
	CONTACTO	Parc Hospitalari Martí i Julià, Edifici Mancomunitat 1, 1r pis, C. Dr. Castany s/n, 17190 Salt (Girona). Telf: 972 182 600 – Extensión: 1831. email: redegi@ias.cat	
	OBJETIVO	Proporcionar datos válidos y fiables de la incidencia de los diagnósticos de demencia de utilidad para la gestión de los recursos sanitarios y sociosanitarios y, a la vez, disponer de información que permita desarrollar investigación clínica y epidemiológica de calidad en el ámbito de las demencias. Además, de la voluntad de que el ReDeGi sirva para promover vínculos de colaboración entre los profesionales que atienden a las demencias en la RSG como con otros grupos y dispositivos a nivel nacional e internacional	
	FINANCIACIÓN	Autofinanciación con proyectos	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Avalado por el Servei Assistencial de Neurologia ICS (Girona) - IAS Departament de Salut Generalitat de Catalunya	
	VALIDACION	Sí, interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Sí, Por ejemplo, Unidad de Farmacia de la RSG	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Si. Demencias, incluyendo Enfermedad de Alzheimer	ACTUALIZACIÓN Extracción manual de datos cada 2 meses
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Girona, Cataluña	
	Núm. de pacientes	6000 pacientes	
	Núm. de centros	7 centros de atención especializada de la RSG	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	Especialistas en demencias	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales	
	PERIODO DE ESTUDIO VALIDO	Desde 2007	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Características sociodemográficas, visitas a AP, diagnóstico y morbilidades, datos clínicos, tratamientos y patrones de uso de fármacos, etc.	
	PUBLICACIONES	Sí. En revistas indexadas de alto impacto	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicación escrita en revistas científicas indexadas de alto impacto	

39	REGISTRO	Registro CIBERER	
	CONTACTO	sscgovia@santpau.cat	
	OBJETIVO	Registrar el mayor número de pacientes con enfermedades neuromusculares para realizar investigación traslacional y básica, y para realizar estudios de viabilidad de ensayos clínicos y reclutamiento de pacientes.	
	FINANCIACIÓN	CIBERER- Hospital Sant Pau, Autofinanciación	PROVISIÓN DE SERVICIOS Público/privado
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Sí	
	VALIDACION	N / D	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Sí. Colaboraciones con registros internacionales (TREAT-NMD,RD-Connect)	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Si, enfermedades neuromusculares	ACTUALIZACIÓN Anual
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	España	
	Núm. de pacientes	4881	
	Núm. de centros	28 hospitales nacionales	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	41 neurólogos, 6 neuropediatras	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales nacionales	
	PERIODO DE ESTUDIO VALIDO	Inicio en el 2010- continuidad sujeta a sostenibilidad	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Variables demográficas, datos clínicos (características de la enfermedad, pruebas diagnósticas, escalas funcionales) datos de tratamiento (eficacia)	
	PUBLICACIONES	4 publicaciones en revistas científicas internacionales	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicaciones. Estudios de investigación en marcha	

OTROS REGISTROS

40	REGISTRO	Registro español de pacientes con deficiencia de C1-inhibidor
	CONTACTO	
	OBJETIVO	
	FINANCIACIÓN	PROVISIÓN DE SERVICIOS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	
	LINKAJE	
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	
	NÚM. de pacientes	
	NÚM. de centros	
	COBERTURA POBLACIONAL	
	ESPECIALISTAS/MÉDICOS DE AP	
	NIVELES ASISTENCIALES	
	PERÍODO DE ESTUDIO VÁLIDO	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	
	PUBLICACIONES	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	

Es un censo que dispone de 220 familias con más de 600 pacientes

Más información en
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15875532>

41	REGISTRO	Registro Europeo de Fibrosis Quística
	CONTACTO	https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro
	OBJETIVO	Medir, realizar encuestas y comparar aspectos de la fibrosis quística y su tratamiento en los países participantes, fomentando así nuevas normas de lidiar con la enfermedad. Proporcionar datos para la investigación epidemiológica. Identificar grupos de pacientes especiales adecuados para ensayos multicéntricos.
	FINANCIACIÓN	VERTEX, GILEAD, Università degli studi di Milano
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D
	VALIDACIÓN	Interna
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	N / D
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí, Fibrosis Quística
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	UE 28
	Núm. de pacientes	N / D
	Núm. de centros	N / D
	Cobertura poblacional	N / D
	Especialistas/Médicos de AP	N / D
	NIVELES ASISTENCIALES	N / D
	PERÍODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 2003
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Diferentes variables demográficas, de genotipo, de tratamiento, de diagnóstico, de seguimiento, de complicaciones, de microbiología y de trasplante
	PUBLICACIONES	Informe anual
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicaciones

42	REGISTRO	REDIP: Registro español de inmunodeficiencias primarias	
	CONTACTO	https://redip.org.es . Coordinador Carlos Rodríguez Gallego. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca	
	OBJETIVO	Establecer un registro centralizado con el fin de valorar los datos epidemiológicos y mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con inmunodeficiencias primarias. Promover el desarrollo de proyectos de investigación en inmunodeficiencias primarias	
	FINANCIACIÓN	Autofinanciación, privada	PROVISIÓN DE SERVICIOS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D	
	VALIDACION	Interna	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	Sí, Registro ESID (European Society for Immunodeficiencies)	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Sí	ACTUALIZACIÓN
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Nacional	
	Núm. de pacientes	2211	
	Núm. de centros	95 Hospitales	
	Cobertura poblacional	España	
	Especialistas/Médicos de AP	129 especialistas (principalmente Inmunólogos, Pediatras, Neumólogos e Internistas)	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitalario	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 1993	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Clínicas y demográficas	
	PUBLICACIONES	I REDIP 4	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	En la actualidad en fase de promoción de proyectos y publicaciones y colaboración con registro ESID (European Society for Immunodeficiencies)	

43	REGISTRO	Registro de Nutrición Enteral Pediátrica Ambulatoria y Domiciliaria -NEPAD-	
	CONTACTO	• Dr. J.M. Moreno Villares, Unidad de Nutrición Clínica. Hospital 12 de Octubre. Ctra. Andalucía, km 5,400. 28041 Madrid. España. Correo electrónico: jmoreno.hdcoc@salud.madrid.org	
	OBJETIVO	Conocer las características de la Nutrición Enteral Domiciliaria en España: prevalencia, indicaciones, población a la que se le está administrando, complicaciones y evolución, así como realizar una previsión y planificación de los recursos que se precisan y analizar los que se están utilizando	
	FINANCIACIÓN	Creado por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (SEGHPN)	PROVISIÓN DE SERVICIOS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D	
	VALIDACION	N / D	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	N / D	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	No	ACTUALIZACIÓN
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Nacional	
	Núm. de pacientes	952 pacientes de 2003 a 2010	
	Núm. de centros	20 hospitales a fecha 2010	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	Neurólogos, Pediatras y otros especialistas hospitalarios	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde el año 2003	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Variables de eficacia y seguridad	
	PUBLICACIONES	3 publicaciones encontradas en las Revistas Eur J Clin Nutr, Nutr Hosp y An Pediatr desde 2006 a 2013	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	N / D	

PRINCIPALES SISTEMAS DE INFORMACIÓN DE DATOS DE LA VIDA REAL EN ESPAÑA

44	REGISTRO	RNEETH: Registro Nacional Epidemiológico de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas	
	CONTACTO	Instituto de Salud Carlos III, Teléfonos: 91 822 20 02 y 91 822 20 81, Fax: 91 387 77 89, Correo electrónico: registro.general@isciii.es	
	OBJETIVO	Detectar la aparición de casos de variante de ECJ. Conocer el perfil clínico-epidemiológico de estas enfermedades. Monitorizar su incidencia en España y estudiar su distribución. Identificar posibles factores de riesgo. Detectar la aparición de casos atrogénicos. Establecer comparaciones epidemiológicas con otros países, particularmente el Reino Unido	
	FINANCIACIÓN	Pública	PROVISIÓN DE SERVICIOS Pública
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Gestionado por el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III (CNE-ISCIII) y Dirección General de Salud Pública	
	VALIDACION	Estandarización de encuesta en 10 CCAA. La sensibilidad del sistema aumenta con la búsqueda de casos en diversas fuentes. El valor predictivo positivo VPP es del 77%	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	N / D	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Si. Encefalopatía Espongiforme humana (incluye Síndrome de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) en todas sus formas, Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e Insomnio Familiar Fatal (IFF))	ACTUALIZACIÓN No existen plazos determinados
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Nacional	
	Núm. de pacientes	Entre 2005-2008, 313 casos confirmados	
	Núm. de centros	N / D	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	Neurólogos de hospitales, médicos de familia, Anatomopatólogo, Internistas, Epidemiólogos de área /consejería, coordinador clínico o geriatras. Dos servicios de referencia fundamentales: la Unidad de EETH del CNM para las pruebas de laboratorio (detección de proteína 14-3-3 en LCR y estudio genético) y el HUF Alcorcón para el estudio anatomopatológico	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales y Centros de salud	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 1995, e incluye casos de 1993 y 1994	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Casos confirmados, resultados de pruebas diagnósticas, incidencia de ECJ esporádica, variante ECJ y EETH genética	
	PUBLICACIONES	Informes epidemiológicos	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Informes	

45	REGISTRO	RECOMINA: registro nacional de colitis colágena y linfocítica. Registro finalizado	
	CONTACTO	https://www.perseiconsulting.com/securetrans/324reg9/440gtq8/recomina/main_page/contacto.asp	
	OBJETIVO	Creación de un registro nacional de colitis colágena y linfocítica, con criterios de inclusión bien establecidos, que permita la realización de estudios epidemiológicos de estas enfermedades consideradas raras. Estudiar los posibles factores de riesgo ambiental de colitis microscópica en una serie amplia de pacientes. Creación de un banco de ADN de colitis microscópica, dentro del proyecto ENEIDA, para futuros estudios de valoración de factores de riesgo genético.	
	FINANCIACIÓN	N / D	PROVISIÓN DE SERVICIOS N / D
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	N / D	
	VALIDACION	N / D	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	N / D	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	Si, Colitis colágena y linfocítica	ACTUALIZACIÓN N / D
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	N / D	
	Núm. de pacientes	N / D	
	Núm. de centros	N / D	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	N / D	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales, centros de salud, centros socio-sanitarios, centros de apoyo investigación	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Registro finalizado	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Epidemiológicas (edad, sexo, raza, historia familiar, enfermedades asociadas, consumo de tabaco, apendicectomía, colectomía o amigdalectomía previas, antecedente de gastroenteritis aguda, consumo de fármacos)	
	PUBLICACIONES	N / D	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Resultado de estudio y aportación al proyecto ENEIDA	

46	REGISTRO	RID2: Registro informatizado de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. Registro finalizado	
	CONTACTO	Grupo de Trabajo de Diabetes y Obesidad de la SEMI (Sociedad Española de Medicina Interna). Coordinador del Registro. Dr. Ángel Sánchez Rodríguez, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Salamanca, email: rid2@shmedical.es, web: https://www.fesemi.org/grupos/diabetes/proyectos/rid-2	
	OBJETIVO	El objetivo general es obtener una base de datos compartida para conocer las necesidades epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de la enfermedad y proporcionar información que ayude a mejorar el tratamiento de los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2	
	FINANCIACIÓN	N / D	PROVISIÓN DE SERVICIOS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	No	Consulta externa (centros de salud) y servicio hospitalario unidad de Medicina Interna
	VALIDACION	Interna, a nivel de variables incluidas de los pacientes	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	No	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	St. Diabetes Mellitus Tipo 2	ACTUALIZACIÓN
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Nacional, aunque no todas las provincias participan	N / D. Registro finalizado
	Núm. de pacientes	146	
	Núm. de centros	20	
	Cobertura poblacional	N / D	
	Especialistas/Médicos de AP	25 miembros representantes de los centros de salud y del departamento de Medicina Interna de los hospitales	
	NIVELES ASISTENCIALES	Hospitales y Centros de salud	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	N / D. Registro finalizado	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Características sociodemográficas, parámetros de laboratorio, tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos)	
	PUBLICACIONES	N / D	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	Publicaciones (orales o escritas)	

47	REGISTRO	Registro español de Fertilidad. Sociedad Española de Fertilidad	
	CONTACTO	Montse Castilla. (Secretaría SEF) Paseo Santa María de la Cabeza, 6, 1º Centro 28045 Madrid Lunes a Viernes; 09:00-15.00 h 915 63 00 73 673 253 492. socespfer@sefertilidad.net	
	OBJETIVO	Organizar y coordinar la recogida de datos de actividad de TRA en España y garantizar el correcto análisis y difusión de los datos, mediante el diseño, implantación y mantenimiento de un sistema de registro basado en valores de calidad, respeto a la legislación vigente y homologación a nivel internacional	
	FINANCIACIÓN	SEF y Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad	PROVISIÓN DE SERVICIOS
	CONCERTADA CON SERVICIO DE SALUD	Ministerio Sanidad, servicios sociales e igualdad	
	VALIDACION	Inspección del 15% de los centros participantes por una empresa externa (Dynamic Solutions)	
	LINKAJE CON OTRAS FTES DE INFO.	No. Aunque los datos del registro sí se utilizan para participar en registros internacionales	
	ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	St. Esterilidad, enfermedades genéticas, infecciosas, daño gonadal, preservación de la fertilidad	ACTUALIZACIÓN
	ÁREA GEOGRÁFICA DE INFLUENCIA/GESTIÓN	Nacional	Anual
	Núm. de pacientes	Aprox. 50.000, los sometidos a técnicas de reproducción asistida anualmente en España	
	Núm. de centros	314	
	Cobertura poblacional	75% de las parejas que se realizan en España reproducción asistida	
	Especialistas/Médicos de AP	Obstetricia y ginecología, andrólogos, urólogos, embriólogos	
	NIVELES ASISTENCIALES	Unidades de reproducción asistida	
	PERIODO DE ESTUDIO VÁLIDO	Desde 1993	
	PRINCIPALES VARIABLES RECOGIDAS	Fecundación in vitro (FIV / ICSI) e Inseminación Artificial: Ciclos, gestaciones, partos, complicaciones...	
	PUBLICACIONES	28 Publicaciones	
	RESULTADO DE COLABORACIONES	El registro SEF colabora con el European in vitro Monitoring Consortium (registro de técnicas de reproducción asistida europeos) eee de la Sociedad Europea de reproducción humana y embriología y con el ICMART (registro mundial de técnicas de reproducción asistida, dependiente de la OMS), fruto de esta colaboración es la inclusión de los datos del registro SEF en las publicaciones de estos organismos	

LOS SIGUIENTES REGISTROS SE ENCUENTRAN INACTIVOS:

Registros de enfermedad renal	Soc. Esp. de Nefrología: Registro de Indicadores de Calidad
	Soc. Esp. de Nefrología: Registro de Enfermedades Renales Hereditarias
	Soc. Esp. de Nefrología: Registro de Gripe A en Enfermedad Renal Crónica
Registros de Oncología	Reactivación del Registro de linfomas de la Academia Española de Dermatología y Venereología
Registros de Neurología	RENEM: Registro de Enfermedades Neuromusculares

REGISTROS DESCARTADOS DEBIDO A
LA ESCASA INFORMACIÓN ENCONTRADA:

Patología	Registro
Registros no específicos de Patología o de Atención Primaria	Sistema de Información de la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía, (SICATA) Subsistema IRC
	Registro de Osakidetza
Registros de enfermedad renal	REPIR II: Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal Terminal: Pacientes en estadios 2-5 sin tratamiento sustitutivo
	Registro de Enfermos Renales de Aragón
	Registre Balear de Malalts Renals
	Registro de Enfermos Renales de Cantabria
	Soc. Esp. De Nefrología: Registro de Aplasia Pura de Células Rojas (APCR)
	Registro Nacional de Cáncer de Próstata. Asociación Española de Urología
	Registro nacional de pacientes diagnosticados de Leucemia Mieloide Aguda
Registros de enfermedad cardiovascular	RIETE: Registro informatizado de pacientes con enfermedad tromboembólica en España
	Registro CLARIFY: Registro de características demográficas y clínicas de los pacientes con enfermedad coronaria estable
	Registro de hipertrigliceridemia de las unidades de lípidos adscritas a la Sociedad Española de Aterosclerosis
	RACES: Registro de anomalías congénitas de las arterias coronarias con origen en el seno de Valsalva contralateral
	Rhicofam: Registro de pacientes con diagnóstico clínico y/o genético de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HF), e Hipercolesterolemia Familiar Combinada (HFC)
	RICA: Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca
	Registro Nacional de Perfusión (de la Asociación Española de Perfusionistas)
	Registro REPAR
	Registro RECALCAR
	Registro español de ablación con catéter
	Registro español de Desfibrilador Automático Implantable (DAI)

Patología	Registro
Registros de enfermedad cardiovascular	Registro español de Trasplante Cardíaco
	Registro español de Hemodinámica y Cardiología
	Registro español de marcapasos
	REGISTROLESAF
	Registro español de pacientes tratados con GILENYA (fingolimod)
	BIOGEAS
	RELESER
	Registro Nacional de Síndrome de Sjögren
	Registro Nacional de Paget
Registros de enfermedades respiratorias	REHAP: Registro Español de Pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar
	REDAAT. Registro Español de Pacientes con Déficit Alfa-1 Antitripsina
	RIBRON: Registro de Pacientes con Bronquiectasias
	Registro español de mesotelioma pleural
	Registro Español de Tuberculosis
	Banco de datos de asma
Registros de Neurología	EPIMEX: Registro Español de Epilepsia
Otros registros	e-Star
	Registro español de pacientes con deficiencia de C1-inhibidor
	Registro de pacientes con Atrofia Muscular Espinal (AME)
	RENFIFA. Registro de enfermos de Fibromialgia, Síndrome de Fatiga Crónica y/o Intolerancia Química Múltiple
	Registro de MEN, feocromocitomas y paragangliomas. Sociedad Española de endocrinología y nutrición
	ACAD (Asociación Castellana de Aparato Digestivo) de Esofagitis eosinofílica
	INCLIMECC: Registro de Indicadores Clínicos de Mejora Continua de Calidad
	Sistema de Información Galego

REFERENCIAS

1. Brooke EM. The current and future use of registers in health information systems. Geneva: World Health Organization; 1974. Publication No. 8.

AUTORES

JUAN ERNESTO DEL LLANO SEÑARÍS

Licenciado en Medicina y Cirugía (1981) y Doctor en Medicina (1990) por la Universidad Complutense de Madrid. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública (MIR 1982-85, Hospital La Paz). M. Sc. Community Health, Usher Institute, University of Edinburgh (1985-86). European Healthcare Leadership Programme, INSEAD (1999-2000). Programa de Alta Dirección de Instituciones Sanitarias, IESE, Universidad de Navarra (2004). Advanced Health Leadership Forum, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona y University of California, Berkeley (2005). Salzburg Global Seminar, ediciones 1994 y 2015.

Desde 1998 es Director de la Fundación Gaspar Casal. Desde 1989 es Director Académico y profesor de Salud Pública y Gestión Clínica del Master de Administración y Dirección de Servicios Sanitarios, Fundación Gaspar Casal y Universitat Pompeu Fabra (anterior al 2000, ICADE-UPCO). Presidente de la Asociación Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, desde 2003. Editor Asociado de Gestión Clínica y Sanitaria, desde 1999. Investigador Asociado del Centro de Investigación en Economía y Salud (CRES), Universitat Pompeu Fabra, desde 2000. Evaluador del Área de Biomedicina, Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva. Profesor Ayudante Doctor, Agencia Nacional de Evaluación, Calidad y Acreditación (PAD: 2012-7582).

Ha sido Asesor de la Subdirección General de Atención Hospitalaria del Instituto Nacional de la Salud (1987); Vicepresidente Ejecutivo de la Asamblea de Madrid de la Cruz Roja Española (1988); Socio Director de Análisis y Diseños Operativos en Salud, S.A. (1989-1996) y Gerente Senior de Nuevos Clientes de MSD (1997).

JOSÉ ANTONIO SACRISTÁN DEL CASTILLO

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca. Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid. Especialista en

Farmacología Clínica (MIR Hospital Universitario Marqués de Valdecilla). Máster en Administración de Empresas, IESE, Universidad de Navarra. Programa de Alta Dirección de Instituciones Sanitarias, IESE, Universidad de Navarra.

Director Médico de Lilly España. Director de la Fundación Lilly. Director Europeo Senior del Área de RWE (Datos de la Vida Real) en Lilly. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina, Universidad CEU Cardenal Herrera. Colaborador Clínico Docente, Departamento de Epidemiología y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Profesor Honorífico Investigador, Departamento de Farmacología, Universidad de Alcalá de Henares. Profesor del Máster en Administración y Dirección de Servicios Sanitarios (MADS), Universidad Pompeu Fabra. Profesor del Máster en Evaluación y Acceso al Mercado en el Sector Farmacéutico, Universidad Carlos III.

Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Autor de más de 160 publicaciones en revistas nacionales e internacionales, en las áreas de investigación clínica y evaluación económica de medicamentos. Autor de 20 capítulos de libros. Evaluador habitual de revistas científicas nacionales e internacionales relacionadas con la economía de la salud y la farmacología. Entre ellas, *The Annals of Internal Medicine* y *Clinical Pharmacology and Therapeutics*.

JOSÉ LUIS GARCÍA LÓPEZ

Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Alcalá de Henares. Especialista en Oncología Médica. Programa rotación externa "Division of Neoplastic Diseases, Mount Sinai Medical Center, New York, USA. Workshop How to Teach Evidence Based Medicine, EBMWG Oxford University. Experto Universitario en Formación Centrada en Resultados Empresariales, UNED. Programa Desarrollo Directivo (PDD), IESE. Máster en Administración y

Dirección de Servicios Sanitarios (MADS), Fundación Gaspar Casal y Universitat Pompeu Fabra.

Desde 1997 a 2009, Facultativo Especialista en el Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Investigador clínico del Instituto de Investigación Ramón y Cajal (IRYCIS). Desde 2009, Subdirector Médico del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Investigador Senior de la Fundación Gaspar Casal desde 2011. Tesis doctoral en Farmacoeconomía y profesor del MADS, de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, FGC-UPF desde 2014. Coautor del libro "Aplicación de los Real World Data en la mejora de la práctica clínica y en el consumo de los pacientes".

TATIANA DILLA QUINTERO

Licenciada en Farmacia (1997) por la Universidad Complutense de Madrid y Doctora en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina (2002) por la Universidad Autónoma de Madrid- Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Diploma en Health Economics for Health Care Professionals, University of York (2005) y Programa de Alta Dirección de Instituciones Sanitarias, IESE (2007).

Desde 2003 trabaja en la Unidad de Investigación de Resultados Sanitarios de Lilly, siendo responsable de la misma desde 2005. Es autora de más de cien publicaciones científicas, presentaciones en congresos y ponencias en diversos foros científicos.

CÉSAR DE LA FUENTE HONRUBIA

Licenciado en Farmacia (2000) y Doctor en Farmacia (2014) por la Universidad de Alcalá, Madrid. Especialista en Farmacia Hospitalaria (FIR 2001-

2005, Hospital La Princesa, Madrid). Perteneciente al Cuerpo de Farmacéuticos Titulares del Estado (ingreso en el año 2006).

Desde junio de 2015 es Jefe de Área de Estabilidad Presupuestaria y Sanidad en la Subdirección General de Análisis Presupuestario y Organización Institucional del Sector Público Autonómico (Secretaría General de Coordinación Autonómica y Local. Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas). Ha sido Jefe de Servicio de Farmacoepidemiología en el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2006-2015), Coordinador del Programa BIFAP (2015), Experto de la Agencia Europea de Medicamentos (2009-2015), Miembro del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid (2011-2015) y Coordinador de la 1ª y 2ª edición del Máster en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Universidad de Alcalá.

FRANCISCO J. DE ABAJO IGLESIAS

Licenciado en Medicina y Cirugía (1982) y Doctor en Medicina (1988, Farmacología) por la Universidad de Alcalá, Especialista en Farmacología Clínica (1984-1988, Hospital La Paz, Universidad Autónoma de Madrid), Máster en Bioética (1991-1992, Universidad Complutense de Madrid) y Máster en Salud Pública (Concentración en Métodos Cuantitativos, Harvard School of Public Health, 1998-1999).

De 1990 a 2009 ha trabajado en el Departamento de Farmacovigilancia del Centro Nacional de Farmacobiología (Instituto de Salud Carlos III) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Desde 2009 es Profesor Titular de Farmacología en la Universidad de Alcalá (acreditado como Catedrático de Universidad) y Facultativo Especialista de Área de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Sus líneas de investigación son la farmacoepidemiología,

el ensayo clínico y la ética de la investigación. Es Director del Master de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la UAH. Desde la AEMPS promovió la creación de la base de datos BIFAP, que es hoy día una referencia para la investigación farmacoepidemiológica, tanto en España como en Europa.

DIEGO MACÍAS SAINT-GERONS

Licenciado en farmacia por la Universidad de Salamanca (2004), Diploma de Estudios Avanzados en Farmacología por la Universidad de Valladolid (2006), Máster Universitario en Métodos Cuantitativos de Investigación en Epidemiología por la Universidad Autónoma de Madrid (2011). Desde 2009 trabaja en la División de Farmacoepidemiología de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y es experto de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En la actualidad, coordina el Servicio de Farmacoepidemiología de la AEMPS y el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización (CEPA).

Ha sido investigador en la Universidad de Valladolid (2004-2008) y en la Consejería de Sanidad de Castilla y León (2008-2009).

ELISA MARTÍN MERINO

Licenciada en Farmacia (2002) y Grado (2009) por la Universidad de Salamanca, y Doctora en Medicina Preventiva y Salud Pública (2011) por la Universidad Complutense de Madrid. Visiting Fellow en Harvard School of Public Health en Boston (2011) y en Botnar Research Centre Institute of Musculoskeletal Sciences (University of Oxford) (2015).

Farmacoepidemióloga del equipo de investigación BIFAP de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desde 2013. Epidemióloga

en el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE) entre 2007-2012. Equipo de Farmacovigilancia del Centro de Farmacovigilancia de Extremadura (2006). Farmacéutica Sanitaria de Atención Primaria del Servicio Extremeño de Salud y la Consejería de Sanidad de Castilla y León (2003-2005). Farmacéutica de Oficina de Farmacia (2002-2005).

DANIEL PRIETO ALHAMBRA

Licenciado en Medicina y Cirugía (2002) por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), y Doctor Europeo [UAB y University of Oxford] en Medicina (2011). Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria (Unitat Docent Barcelona Centre-ICS, 2003-2006). Máster en Investigación en Atención Primaria (UAB-Sociedad Española de MFyC, 2007-2009), MSc in Musculoskeletal Sciences (University of Oxford, 2012-2013), y Post-Graduate Certificate in Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2014).

Desde 2012 es Coordinador Científico de la base de datos SIDIAP (www.sidiap.org), y desde Abril/2015 es Associate Professor en la Unidad de Epidemiología Músculo-Esquelética en la University of Oxford (Reino Unido).

Además, Daniel Prieto-Alhambra es líder del grupo de investigación en fármaco-epidemiología músculo-esquelética del departamento de reumatología, cirugía ortopédica y ciencias músculo-esqueléticas (NDORMS, por sus siglas en inglés) de la University of Oxford (<http://www.ndorms.ox.ac.uk/research/Musculoskeletal-Pharmacoepidemiology>), y Co-Chair del grupo de Investigación en Big Health Data (<http://www.ndorms.ox.ac.uk/research/Big-health-data-research>).

Daniel y su equipo basan su trabajo en el análisis de datos de big data sanitario (historia clínica informatizada de Atención Primaria, ingresos

hospitalarios, registro de mortalidad, registros de fármacos reumatológicos, registro de outcomes centrados en pacientes/PROMs, y registros de implantes ortopédicos), y cuentan con amplia experiencia en el procesamiento e interpretación de datos tanto del Reino Unido, como de España, y de otros países europeos.

Sus campos de interés son 1.la investigación del impacto (riesgo-beneficio) y coste de las intervenciones médicas (farmacológicas y quirúrgicas) en condiciones de práctica clínica y en pacientes reales; y 2.la aplicación y mejora de métodos epidemiológicos y estadísticos para el análisis del efecto de fármacos e implantes en la población mediante el uso de datos recogidos en la práctica habitual (big data sanitario).

LUIS LIZÁN TUDELA

Licenciado en Medicina y Cirugía (1987) y Doctor en Medicina (1997) por la Universidad Miguel Hernández de Elche. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria (MIR 1990-92, Hospital General de Alicante). Diplomado en Salud Pública por la Escuela Nacional de Sanidad (1995). Máster en Economía de la Salud y del Medicamento por la Universidad Pompeu Fabra (2007). Entrepreneurship Development Program, Massachusetts Institute of Technology-Sloan School of Management (2015). Miembro de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana (2010).

Desde 2009 es Director de Outcomes'10. Es Profesor de Investigación de Resultados en Salud y Farmacoeconomía e Historia de la Medicina en la Universidad Jaime I de Castellón desde 2010. Profesor del Máster de Market Access de EADA desde 2011. Profesor del Máster en Dirección y Monitorización de Ensayos Clínicos de la Universidad CEU-Cardenal Herrera de Valencia en la presente edición y de las tres anteriores en la Universidad Católica de Valencia.

CARLOS CAMPILLO ARTERO

Doctor en medicina y cirugía (Universidad de Barcelona), Master in Public Health (The Johns Hopkins University) y Especialista en medicina preventiva y salud pública. Trabaja en evaluación clínica, de servicios y políticas de salud en el Servicio de Salud de Baleares y varios proyectos nacionales e internacionales.

Exfuncionario y actual consultor de la OMS, miembro del Comité técnico del Ministerio de Sanidad en seguridad del paciente, profesor y tutor en masters de evaluación clínica, de servicios, tecnologías médicas y farmacoeconomía. Associate Editor de Health Services Research y Pan American Journal of Public Health y revisor del BMJ, Medical Care, Value in Health y otras revistas médicas nacionales y extranjeras, e investigador asociado del Centro de Investigación en Economía y Salud (CRES), Universitat Pompeu Fabra.

CRISTINA GÓMEZ PIQUERAS

Licenciada en Derecho (1978) por la Universidad Complutense de Madrid. Especialista en Derecho Comunitario (1985) y Derecho de Familia (1983-1984) por la Escuela de Práctica Jurídica.

Desde 1999 trabaja en la Agencia Española de Protección de Datos. Desde 1999 hasta 2008 fue Inspectora-Instructora de la Subdirección General de Inspección de Datos. Desde 2008 es Coordinadora en diferentes sectores, entre otros Sanidad, Educación, Partidos Políticos, Sindicatos, Medios de Comunicación...

Ha sido Jefe de Sección (1985-1993) y Jefe de Servicio (1993-1999) en la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (hoy Agencia Española del Medicamento).

CARLOS LENS CABRERA

Farmacéutico y economista. Especialista en farmacología clínica. PAD en administración pública.

Sector privado: Abelló SA (1976-1981), Bristol-Myers (1986-1989), Pfrimmer (1987-1988), Kabi Pharmacia (1990-1991), Grupo Chemo (1991-1993), Prim SA (1993-1995).

Sector Público: Insalud (1981-1984), Ministerio de Sanidad y Consumo (1984-1986, 1996-97), Instituto de Salud Carlos III (1997-2000), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2000-2004), Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad (2004), Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos/Consejo de Administración: (2001-2004).

Numerosas publicaciones de carácter técnico, profesor de cursos master en varias instituciones, articulista sobre letras y artes y autor de novela.

XAVIER BADÍA LLACH

Licenciado en Medicina y Cirugía (1984) y Doctor en Medicina (1984) por la Universidad Autónoma de Barcelona. MSc de Estadística por la Universidad Pierre Marie Curie 1990. MSc en Economía de la Salud y Salud Pública, Universidad autónoma de Barcelona (1994).

Desde 2008 es Profesor Asociado de HEOR en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Desde 2014 es fundador y CEO de Omakase Consulting. Miembro de ISPOR y Presidente de los Congresos de Barcelona (2003) y Madrid (2011). Miembro del grupo EuroQol (1996) y de la colaboración EVIDEM (2015) para la toma de decisiones sanitarias.

Ha trabajado en el Instituto Catalán de la Salut 1986-1999, Fundador y CEO de la consultora Health Outcomes Research Europe (1999-2005); Director de la sección de HEOR en IMS Health (2005-2013) y Miembro del global leadership group (2011-2013); Senior European Scientist en EVIDERA (2014) y LASER (2015).

ORIOI SOLÀ-MORALES

Licenciado y doctor en Medicina y Cirugía, el Dr. Solà-Morales es especialista en Medicina Interna, y obtuvo una maestría en “Planificación, Políticas y Financiación de la Salud” en la London School of Economics and Political Science (LSE) y la London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM). Es diplomado en Gestión de Equipos de la Universitat Ramon Llull (URL). Colaborador habitual de distintos postgrados a nivel Nacional e Internacional.

Ha ocupado posiciones en la gestión de la planificación de la asistencia sanitaria y ha sido Director de la AATRM entre 2007 y 2011. Ha colaborado con fondos capital de riesgo y la creación de empresas. En 2011 fundó HITT, una empresa de biotecnología especializada en estrategia de inversión asesoramiento, desarrollo de la investigación, el acceso al mercado y las estrategias de HTA. Actualmente es además Director de Innovación y Conocimiento en Sagessa.

JOSEP MARÍA ARGIMON PALLÀS

1981 Llicenciado en Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. España; 1985 Especialista en Medicina Preventiva i Salut Pública. Hospital de Bellvitge, Barcelona. Espanya; 1985 Diplomado en Epidemiología y Estadística. Université Pierre et Marie Curie. París VI. França; 1987 Master of Science (Msc) en Epidemiología y Planificación Sanitaria. University of Wales. Regne Unit; 1992 Doctor en Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

Espanya; 2009 Master of Science (Msc) en Atención Sanitaria Basada en la Evidencia. University of Oxford. Regne Unit.

Desde septiembre de 2012 es Director de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); ha ocupado diferentes cargos en el Servei Català de la Salut (del 2008 al 2010 gerente de Planificación, Compra y Evaluación) 2004-2008: Responsable de la División de Evaluación de los Servicios Asistenciales; 2002-2004: Responsable de Programas Sanitarios de la Región Sanitaria Costa de Ponent; ha sido consultor internacional en América Latina para la Unión Europea y la Agencia Alemana de Cooperación.

CRISTINA ADROHER MAS

Licenciada en Ciencias Políticas y de la Administración (2010) y en Economía (2012) por la Universidad Pompeu Fabra. Ha cursado estudios de posgrado de evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias en la Barcelona School of Management y en la Brunel University London.

Ha trabajado como técnica de investigación en el Observatorio del Sistema de Salud de Cataluña. Actualmente desarrolla su labor profesional como técnica adjunta a la dirección de la Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña. Ha participado en la coordinación del Documento de Bases para el Pacto Nacional de la Salud en Cataluña (2014) y ejerce de secretaria técnica del Consejo Asesor para la Sostenibilidad y el Progreso del Sistema Sanitario (Casost), órgano asesor del President de la Generalitat de Cataluña.

SALVADOR PEIRÓ MORENO

Licenciado en Medicina y Cirugía (1979) y Doctor en Medicina (1996) por la Universidad de Valencia. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Actualmente es Subdirector General de Investigación e Innovación en la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública de la Generalitat Valenciana (2015-), e investigador asociado de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valencia (FISABIO), del Centre de Recerca en Economia i Salut de la Universitat Pompeu Fabra (Barcelona) y del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Zaragoza).

Ha sido coordinador del Área de Investigación en Servicios de Salud del FISABIO (2012-2015), del Centro Superior de Investigación en Salud Pública (2009-2012) y de la Escuela Valenciana de Estudios en Salud (1991-2008), así como responsable del nodo de la Comunidad Valenciana de la Retics Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC; 2013-2016). Hasta septiembre de 2015 presidió la Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, editora de la Revista Gestión Clínica y Sanitaria.

Es miembro de los Consejos Editoriales de diversas revistas y de diversas comisiones y grupos de expertos, editor asociado de BMC Health Services Research y colaborador docente de diversas Universidades y Escuelas de Salud Pública. Entre otras posiciones, ha sido editor adjunto de Gaceta Sanitaria (2004-2006), miembro del Comité Editorial de Revista de Calidad Asistencial (2001-2003), co-coordinador de la Comisión de Salud Pública e Investigación en Servicios de Salud del Fondo de Investigación Sanitaria (2000-2003), miembro de la Junta Directiva (1995-2000) y Vice-Presidente (1998-2000) de la Asociación de Economía de la Salud.

Profesionalmente su actividad se ha centrado en la investigación en servicios de salud (variaciones en la práctica médica, adecuación, cronicidad, inadecuación, evaluación de la efectividad y eficiencia de tecnologías e intervenciones e investigación en resultados) y en fármaco- epidemiología, líneas en las que es autor de diversas publicaciones en revistas científicas.

GABRIEL SANFÉLIX GIMENO

Licenciado en Farmacia (Universidad de Valencia, 2002), MSc en Economía de la Salud y Farmacoeconomía (Universidad Pompeu Fabra, 2008) y Doctor en Salud Pública (Universidad Miguel Hernández de Elche, 2009). Posteriormente, realizó una estancia de investigación postdoctoral en Harvard School of Public Health (Epidemiology Department) and the Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School (Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics) entre 2011 y 2012 (financiado por Instituto de Salud Carlos III y Harvard School of Public Health).

Al inicio de su carrera, tras recibir varias becas para llevar a cabo trabajos de investigación en relación con adherencia a la medicación, trabajó como investigador asociado (financiado por INCLIVA) en la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud en la Unidad de Investigación de Servicios de Salud, donde participó en la creación de una línea de investigación que estudia los trastornos musculoesqueléticos. En 2009, se incorporó al Centro de Investigación en Salud Pública (CSISP, que en la actualidad forma parte de FISABIO) como investigador postdoctoral en el Área de Investigación en Servicios de Salud (donde actualmente desempeña su trabajo como jefe de dicha unidad). Es además Miembro del Comité ejecutivo del European Drug Utilisation Research Group (EuroDURG) y Evaluador del Área de Medicina Clínica y Epidemiología, Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva. Su investigación se centra en la mejora de la adecuación en el uso de medicamentos para el tratamiento de enfermedades crónicas. Actualmente está trabajando en varios proyectos nacionales e internacionales como investigador principal y colaborador en relación con adherencia a la medicación, el uso adecuado de medicamentos y resultados clínicos. También está interesado en las líneas de variaciones en la práctica médica, la adecuación de la utilización de los servicios de salud, calidad de la atención sanitaria y evaluación económica.

DOMINGO OROZCO-BELTRÁN

Docencia.- Técnico Superior de Salud Pública durante 12 años (1987-1995 y 1999-2001) en la Unidad Docente Provincial de Medicina de Familia y Comunitaria de Alicante. Profesor Asociado en el Dpto de Salud Pública (2010-2012) y Dpto. de Medicina (1991-1999) y (2012-actual) de la Universidad Miguel Hernández. Acreditado por la Agencia Valenciana de Evaluación de la Calidad (AVAQ) y acreditado por la Agencia Española de Calidad (ANECA) para acceder a plazas de Profesor Titular Universitario (Noviembre 2012).

Investigación.- Doctor en Medicina. Premio extraordinario de doctorado. Tesis doctoral sobre la epidemiología de la diabetes en la provincia de Alicante. Dirección de más de 40 tesis doctorales. Publicación de más de 75 artículos en revistas científicas. Miembro del Comité Editorial de la revista Primary Care Diabetes. Miembro de la organización europea WONCA de medicina de familia y atención primaria. Director gerente de la Fundación de Investigación Sanitaria y Biomédica (FISABIO) de la Comunidad Valenciana (2012-2013). Coordinador del Special Interest Group on Chronic Diseases de la sociedad mundial de medicina de familia WONCA.

Clínica.- Programa MIR en Medicina de Familia (1983-1986). Médico clínico en diversos centros de salud docentes de la provincia de Alicante: CS Florida (1986), CS Elx-Carrus (1987), CS Petrer I (1995), CS Petrer II, (2001) CS Alicante Babel (2008), CS Alicante-San Blas (2009) y CS Alicante Cabo Hueras (2013). Tutor docente clínico de residentes de medicina de familia. Realización de guardias hospitalarias y en punto de atención continuada.

Presidente de la Sociedad Valenciana de Medicina de Familia y Comunitaria (SVMFiC) (2002-2007) Vicepresidente de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFyC) (2009-2014).

Co-Coordinador de la Estrategia Nacional de Atención a pacientes con enfermedades crónicas del Ministerio de Sanidad Igualdad y Política Social

(2011-actual). Miembro de Comité Coordinador de la Estrategia de Atención a los Pacientes con Enfermedades Crónicas en la Comunidad Valenciana (2012-actual). Gerente de FISABIO fundación de investigación sanitaria y biomédica de la Comunidad Valenciana desde Octubre 2012-Abril 2013. Coordinador técnico del Proyecto de Telemedicina Valcronic de la Comunidad Valenciana (2011-actual). Presidente de la Comisión Nacional de la Especialidad de Medicina de Familia (oct 2014-actual).

JULIO BONIS SANZ

Licenciado en medicina por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (2001), especialista en Medicina Familiar y Comunitaria (Hospital Fundación Jimenez Díaz, 2009), máster en informática biomédica (Universitat Pompeu Fabra, 2005), máster en epidemiología (London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2014) y MBA (IESE Business School, 2011).

Desde 2012 dirige la Unidad de Atención al Médico Colaborador del programa BIFAP de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Anteriormente ha trabajado como investigador en informática biomédica en el Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona (2002-2005), como médico de familia y pediatra de atención primaria (Servicio Madrileño de la Salud 2005- 2010), como gerente médico en MSD España (2010-2011) y como médico residente en medicina preventiva del Hospital Universitario La Paz (2011-2012).

MIGUEL GIL GARCÍA

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra (1987) y Doctor en Medicina (2001) por la Universidad Autónoma de Barcelona. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública (MIR 1989-91, Hospital

Vall d'hebrón, Barcelona). Diplomado en Sanidad (1992) y Máster en metodología en ciencias de la salud por la Universidad Autónoma de Barcelona (1994-1995).

Su actividad profesional ha estado fundamentalmente relacionada con los sistemas de información sanitarios y la epidemiología, especialmente en los ámbitos de la farmacoepidemiología y la epidemiología cardiovascular e incluye los siguientes cargos: Epidemiólogo y responsable de los sistemas de información sanitarios de la Región Sanitaria de Barcelona (1993-2001); Epidemiólogo de la Unidad de lípidos y epidemiología cardiovascular (URLEC) del Instituto Municipal de Investigación médica (IMIM) (1994-2001) y Epidemiólogo del Departamento de Epidemiología Global de Novartis farmacéutica (2001-2006). Desde el año 2007 es epidemiólogo del programa BIFAP (Base de datos informatizada para estudios epidemiológicos en atención primaria) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS).

Su trayectoria profesional le ha permitido participar en proyectos nacionales e internacionales, adquirir experiencia internacional y de trabajo en equipos multidisciplinares y ser autor principal o coautor en 40 artículos originales en revistas nacionales e internacionales principalmente relacionados con la epidemiología cardiovascular, farmacoepidemiología e investigación en servicios sanitarios.

CONSUELO HUERTA ÁLVAREZ

La Dr. Consuelo Huerta Álvarez es Licenciada en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (1989), Master en Salud Pública por la Escuela Nacional de Sanidad del Instituto de Salud Carlos III (1992) y Doctora en Medicina (2008) por la Universidad Complutense de Madrid con el trabajo "Efectos cardiovasculares de los antiinflamatorios no esteroideos en la población general", Premio Extraordinario de Doctorado 2008.

Su actividad profesional como epidemiólogo incluye experiencia en desarrollos de modelos de e-learning en epidemiología (Escuela Nacional de Sanidad, 1993-94) y epidemiología de las enfermedades infecciosas (Instituto de Salud Carlos III, 1994-1998). Como farmacoepidemiólogo ha trabajado en el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE) en Madrid (1998-2007) donde adquirió gran experiencia en el manejo de grandes bases de datos para estudio de seguridad de medicamentos. También ha trabajado en farmacovigilancia de las vacunas pandémicas (Agencia Española del Medicamento, 2009-2010) y hasta la actualidad viene desarrollando su trabajo como farmacoepidemiólogo en BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria) que gestiona la citada agencia. En el campo de la publicación biomédica, ha sido Directora Editorial en el grupo Nature Publishing Group Iberoamerica (2007-2009).

Su experiencia como epidemiólogo queda demostrada en las numerosas publicaciones en revistas biomédicas nacionales e internacionales procedentes de proyectos nacionales e internacionales.

ARTURO ÁLVAREZ GUTIÉRREZ

Ingeniero Técnico en Informática de Sistemas por la Universidad de Oviedo.

Desde 2010 dirige la Unidad de Sistemas de Información del programa BIFAP de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Anteriormente formaba parte del equipo de desarrollo de software para explotación de datos del programa BIFAP (2007-2010).

Ha desarrollado toda su carrera profesional en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios participando en la explotación y normalización de datos de todos los proyectos nacionales e internacionales en

los que ha participado el programa BIFAP, además de implantar las aplicaciones software que se utilizan para la extracción de los datos en los estudios farmacoepidemiológicos.

MIGUEL ÁNGEL MACIÁ MARTÍNEZ

Licenciado en Medicina y Cirugía (Universidad Autónoma de Madrid). Especialista en Farmacología Clínica (Hospital Univ. La Paz, Madrid). Máster en evaluación sanitaria y acceso al mercado (Fármaco-Economía) de la Universidad Carlos III de Madrid.

Sobre su actividad profesional, actualmente es Jefe de Servicio de Evaluación de Riesgos de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios -AEMPS. También miembro sustituto representante de España en el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (PRAC) y coordinador del Programa BIFAP. Anteriormente: desde 2006 hasta 2012, representante español en el Grupo de Trabajo Europeo de Farmacovigilancia (CHMP-Pharmacovigilance Working Party) de la Agencia Europea de Medicamentos (2006-2012). También responsable del Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha (1993-2004), y Jefe del Servicio de Uso Racional de Medicamentos del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (2004-2005).

DOLORES MONTERO COROMINAS

Doctora en Medicina y Cirugía. Desde el año 2009 es Jefe de División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y representa a España en el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos desde su creación. Actualmente es directora del

Programa BIFAP y posee una dilatada experiencia en el campo de la farmacovigilancia, al que se dedica desde hace casi 25 años.

ANTONI SICRAS MAINAR

Licenciado en Medicina y Cirugía (1983), Doctor en Medicina (2002) y Master en Salud Pública (1981-1991) por la Universidad Central de Barcelona. Programa de Alta Dirección en Gestión Hospitalaria, Escuela de Alta Dirección y Administración (EADA, 1988-1999). Diplomado en Gestión Hospitalaria por la División de Ciencias de la Salud, Universidad Central de Barcelona (1991-1992). Diplomado en Diseño y Estadística para la Investigación en las Ciencias de la Salud por la Universidad Autónoma de Barcelona (1997-1998).

Desde 2012 es Jefe de la Unidad de Investigación, Desarrollo e Innovación (Dirección de Planificación y Desarrollo Organizativo) de Badalona Serveis Assistencials SA (desde 2012). Asesor Científico de diferentes grupos de trabajo (MPAR-5: Monitorización y Mejoras en la evaluación de la Atención Primaria (desde 2003). Miembro de la Junta de Gobierno del PROYECTO Red-IAPP CAT, Red Estatal de actividades preventivas y promoción de la salud en Atención Primaria de la Fundación Gol i Gurina (IDIAP, desde 2004). Evaluador, revisor y miembro del Comité de Expertos de diversas revistas científicas (desde 1997). Consultor Nacional e Internacional en proyectos de gestión, desarrollo organizativo y mejora de la calidad asistencial en España, Centro y Suramérica de Consorcio Sanitario y Social de Cataluña (Consultoría y Gestión, desde 1995). Profesor Universitario de diferentes cursos/seminarios diplomaturas o masters en materias de gestión sanitaria, sistemas de información, estadística y epidemiología (desde 2002). Ha realizado diversos registros de la propiedad intelectual en materias de sistemas de información y conversiones de codificaciones diagnósticas (desde 2006). Es autor de más de unas 800 actividades científicas, y 200 publicaciones en revistas indexadas (desde 1983).

JOSÉ RAMÓN GONZÁLEZ JUANATEY

Presidente de la Sociedad Española de Cardiología. Director del Departamento Cardiovascular. Hospital Universitario. Santiago de Compostela. España. Catedrático de Cardiología. Universidad de Santiago de Compostela, Facultad de Medicina. Director del Grupo de Investigación Cardiovascular en el Consorcio IDIS. Miembro del Consejo de Dirección de la Red Española en la insuficiencia cardiaca (REDINSCOR). Ex Presidente del Capítulo de Hipertensión de la Sociedad Española de Cardiología. Gobernador por España de la Sociedad Internacional de Farmacología Cardiovascular. Miembro del Comité de Dirección y Fin-Pint Comité de Validación de varios ensayos clínicos en medicina cardiovascular (insuficiencia cardíaca, Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular). Miembro del Consejo Editorial y Árbitro Internacional de Revistas Cardiovasculares como *European Heart Journal*, *The Lancet*, *American Journal of Cardiology*, *Circulation*, *Revista Española de Cardiología*, etc.

Principales líneas de investigación: la insuficiencia cardíaca con especial énfasis en la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada, la hipertensión y el corazón, endocrinología miocito cardiaco y la biología del tejido adiposo epicárdico.

Más de 200 artículos publicados en revistas cardiovasculares como *Circulation*, *European Heart Journal*, *Hipertensión*, *J Hipertensión*, *Am J Hipertensión*, *American Journal of Cardiology*, *la American Heart Journal*, *del corazón*, *de Investigaciones Cardiovasculares*, *Current Opinion in Cardiology*, *Revista Española de Cardiología*, etc.

EVA CARRASCO CARRASCAL

Licenciada en medicina y cirugía por la Universidad Complutense de Madrid desde 1992. Oncóloga Médica, formada en el Hospital Universitario de La Princesa de Madrid (1997).

Tras su periodo de especialización entró a trabajar en la empresa Eli Lilly and Company como médico de Investigación clínica, empresa en la que llegó a ser Directora Adjunta Europea, responsable de los 5 grandes países Europeos (Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido) y líder del equipo de tumores de la mujer, responsable del desarrollo de las estrategias Europeas de investigación de Cáncer de Mama y Ovario en ésta compañía.

En 2009 comenzó a trabajar en el grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de mama, una estructura de casi 100 personas, que da apoyo a más de 700 investigadores en toda España, en la posición de Directora Científica y General.

La Dra Eva Carrasco ha estado involucrada en la realización de Investigación clínica tanto en la industria farmacéutica como en estudios académicos independientes desde el desarrollo de los protocolos hasta la publicación, especialmente en las áreas de cáncer de mama y de ovario, en estudios fase I a fase IV.

Ella es autora de más de 40 publicaciones en revistas médicas internacionales y de más de 70 comunicaciones en congresos y miembro de sociedades científicas en oncología tan importantes como ASCO (American Society of Clinical Oncology), ESMO (European Society of Medical Oncology) y SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica).

CARLOS JARA SÁNCHEZ

Formación académica con Licenciatura en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid en 1983. Grado de Doctor en Septiembre de 1990 con la Tesis: “Polimorfismos Enzimáticos en Cáncer de Pulmón” con calificación Sobresaliente y Cum Laude y Premio Extraordinario de Doctorado.

Formación clínica como Médico Residente de Oncología Médica en Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid) desde abr-85 a dic-88. Ejercicio como Facultativo Especialista por Concurso/Oposición de Área del Servicio de Oncología Médica en Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza (enero de 1989 a enero de 1993). Creación y desarrollo como Jefe de Sección de la Sección de Oncología Médica en Hospital General de Albacete (enero de 1993 a abril de 1999). Ejercicio actual como Jefe de Unidad de Oncología en Hospital Universitario Fundación Alcorcón desde abril de 1999. Especialmente interesado en la gestión sanitaria, ejercicio como Subdirector de Área Médica en Hospital General de Albacete (Mayo-96 a jun-97) y como “Responsable de Proyecto Adjunto a la Dirección Asistencial” en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Participante como investigador principal en diversos Proyectos de Investigación con financiación pública Investigador principal local en ensayo clínico en más de 73 ensayos desde 1998.

Receptor del Premio al “Proyecto de Informatización de un Servicio de Oncología” de la Sociedad Española de Oncología Médica en 1992 y del III Premio “Best in Class” AENOR (2008) al mejor Servicio de Oncología.

Muy interesado en la organización de la información clínica y la historia clínica electrónica, autor de una aplicación informática para la gestión integral de una Unidad de Oncología, incluyendo historia electrónica, Comité de Tumores, Hospital de Día y ensayos clínicos.

En el ejercicio docente plaza de Profesor Asociado desde oct-1999 de Patología Médica de la Universidad Rey Juan Carlos. Tras la Acreditación para Profesor Titular de Universidad por la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA), nombramiento en enero 2011 como Profesor Titular de la Universidad Rey Juan Carlos del Departamento de Medicina y Cirugía con plaza vinculada a la Unidad de Oncología.

Nombramiento en 1-5-2013 como Coordinador del Grado de Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos.

SARA PÉREZ RAMÍREZ

Licenciada en Medicina y Cirugía (2009) por la Universidad Complutense de Madrid con la calificación final de premio extraordinario. Especialista en Oncología Médica (MIR 2010-15, Hospital General Universitario Gregorio Marañón). Diploma de postgrado en Diseño y Estadística en Ciencias de la Salud por la Universidad Autónoma de Barcelona (2012-13). Diploma de postgrado en Oncología Médica (2014). ESMO examination (2014).

MIGUEL MARTÍN JIMÉNEZ

Licenciado en Medicina y Cirugía (Universidad de Valladolid, 1977). Doctorado en Univ.Complutense de Madrid (1980-85). Especialista en Medicina Interna/Oncología (MIR 1980-83, Hospital Clínico de Madrid). Médico Adjunto (Hospital Clínico de Madrid, 1984-90). European Certification on Medical Oncology (1989, Londres). Fred Hutchinson Cancer Research Center y University of Washington Medical Center de Seattle (1990-1991, EEUU). Jefe de sección del servicio de oncología médica (1994, Hospital Clínico de Madrid). Tutor de Médicos Residentes (1994-2002). Jefe de servicio de oncología médica del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid (Septiembre 2009-presente).

Profesor titular (Oviedo 2005, Hospital Clínico de Madrid-Universidad Complutense de Madrid 2006). Miembro de la Comisión Nacional de la Especialidad de Oncología Médica (1990-1993). Editor de varias revistas científicas españolas especializadas en oncología y miembro del Editorial Board de *Lancet Oncology*, *European Journal of Clinical & Medical Oncology*, *Cancer & Chemotherapy Reviews* y *Revista Multidisciplinar de Cáncer de Mama*.

Fundador y presidente electo de GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama). Miembro del Scientific Advisory Board (2001-presente) y del Board of Directors (2010) del grupo TRIO (Translational Research In Oncology). Primer autor o corresponsal de más de 100 artículos originales y editoriales (revistas New England Journal of Medicine, Lancet, Journal of Clinical Oncology, Journal of the National Cancer Institute, Lancet Oncology, Seminars in Oncology, British Journal of Cancer, JAMA, The Oncologist, Breast Cancer Research y Annals of Oncology). Miembro y Coordinador para Europa del International Affairs Committee de ASCO (Sociedad Americana de Oncología Médica, 2006). Miembro de SEOM, ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica), ASBD (Soc. Americana Patología Mamaria), EBMT (Soc. Europea de Trasplante de Médula), ABMT (Soc. Americana de Trasplante de Médula), MASCC (Asociación Multidisciplinaria de Cuidados Paliativos en Cáncer) y del Panel de Consenso del "International Consensus Conference of Early Breast Cancer". Asesor en cáncer de mama del Institut National du Cancer francés y miembro del Steering Committee del Early Breast Cancer Trialists Cooperative Group (Oxford, UK). Presidente del Comité Técnico y miembro del Consejo Ejecutivo de la Junta provincial de Madrid de la AECC (2011-2012). Acreditación de Catedrático (ANECA, 2011-12). Miembro del Consejo Asesor del Ministerio de Sanidad español (2012). Vocal de la Comisión Nacional De La Especialidad De Oncología Médica (2013). Revisor de la ANEP (Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva, 2014). Académico de Número por la Academia Médico Quirúrgica Española (2015). Presidente de la Sociedad Española de Oncología Médica (2015).

IGNACIO ABAITUA BORDA

Licenciado en Medicina y Cirugía (1975) por la Universidad Complutense de Madrid. Especialista en Medicina Interna por la Universidad Complutense de Madrid. Ministerio de Educación y Ciencia (1979). Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Subdirección General

de Especialidades en Ciencias de la Salud. Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (2003).

Médico interno por oposición en el Hospital “12 de Octubre” de Madrid (1976). Médico Residente en Medicina Interna en el Hospital “12 de Octubre” de Madrid (1977-1980). Médico de Medicina General del Instituto Nacional de la Salud por concurso-oposición (1980-1981). Médico Adjunto de Medicina Interna en el Hospital “12 de Octubre” de Madrid (1981-1982). Miembro permanente de la Comisión Unificada para la Investigación del Plan Nacional para el Síndrome Tóxico, jefe de sección (1982-1986). Asesor Técnico de Apoyo a la Investigación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (1986-1994). Director de Programas del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (1994-1997). Jefe de Servicio de Estudios de Mortalidad. Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico. Instituto de Salud Carlos III (1997-2003). Jefe de Servicio de Estudios Epidemiológicos. Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III (2003-2010). Jefe de Área. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III (2010-actualidad).

Miembro del “Scientific Steering Committe for the Toxic Oil Syndrome” de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1984 hasta 2003. Miembro del Subgrupo de Epidemiología del “Joint WHO/FIS Scientific Committe for the Toxic Oil Syndrome” desde 1984 y hasta 1997. Miembro del “Liaison Group of the WHO Scientific Steering Committe for the Toxic Oil Syndrome” entre 1987 y 1990. Miembro del “WHO/ CISATER Scientific Committe for the Toxic Oil Syndrome” desde 1997 y hasta 2003. Miembro de la Red de Epidemiología de las Enfermedades Raras (REPIER) 2003-2006. Miembro de la Red de Investigación Infancia y Medio Ambiente (INMA) 2003-2006. Miembro de la Red de Investigación de Grupo INER-GEN 2003-2006. Adscrito al Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) desde Octubre 2007. Miembro de la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación

(SpainRDR). Miembro del Comité Asesor de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) desde enero de 2013.

Participa y ha participado en proyectos nacionales e internacionales financiados por el International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC), el Programa Marco Europeo (FP-7) o el Plan Nacional (MICINN, FIS).

VERÓNICA ALONSO FERREIRA

Licenciada (2002) y Doctora en Biología (2008) por la Universidad Complutense de Madrid.

Desde 2008 es investigadora en el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III y, desde 2012, es Científico Titular de este OPI. Pertenecce al Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras desde 2008. Participa y ha participado en proyectos nacionales e internacionales financiados por el International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC), el Programa Marco Europeo (FP-7) o el Plan Nacional (MICINN, FIS).

Ha sido investigadora en las facultades de Biología (2002-2007) y Medicina (2006-2007) de la Universidad Complutense de Madrid. Además, ha sido investigadora visitante en el Hospital Universitario La Paz de Madrid (2003-2004), en la Universidad de Viena (2005), en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias (2006) y en la Office of Rare Diseases - National Institutes of Health (2014).

MANUEL J. HENS PÉREZ

Licenciado en Medicina y Cirugía (1983, Universidad de Córdoba.) Doctor en Medicina y Cirugía (1984, Universidad de Bolonia, Italia). Especialista en Neurología (MIR 1985-89, Hospital General Universitario Gregorio

Marañón, Madrid). Experto Universitario en Epidemiología y Nuevas Tecnologías Aplicadas (2004, UNED), Experto Universitario en Promoción de la Salud en la Comunidad (2005, UNED), Diploma de Especialización en Farmacoeconomía y Análisis del Uso de Medicamentos (2010, Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III).

Profesor Titular de Ciencias de la Conducta (curso académico 1984-85, Universidad de Córdoba). Facultativo Especialista de Área de Neurología (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital La Paz, y Servicio Andaluz de Salud). Jefe de Sección de Neurología (Servicio Andaluz de Salud). Desde 2009 ejerció funciones de investigación en el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III, y desde 2011 es Jefe de Servicio en el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, del Instituto de Salud Carlos III. Investigador adscrito al Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER) desde 2013. Ha sido investigador becado en el Instituto de Clínica Neurológica de la Universidad de Bolonia, Italia, y en Instituto Karolinska de Estocolmo, Suecia (Servicio de Neurología, Karolinska Huddinge University Hospital).

MANUEL POSADA DE LA PAZ

Licenciado en Medicina y Cirugía (1975) y Doctor en Medicina (2002) por la Universidad Autónoma de Madrid. Especialista en Medicina Interna (MIR 1977-1981, Hospital Clínica Puerta de Hierro, Diploma en Metodología de la Investigación (ENS, 1992), Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública (Ministerio de Educación 2003). Especialista en Estadística Médica (UNED 1999), Especialista en Análisis Multivariante (UNED, 2001).

Director del Centro Colaborador de la OMS en Epidemiología de las Enfermedades relacionadas con el Ambiente (1996-2011); Responsable técnico y de gestión del IIER (2005-2008); Jefe de Área del Instituto de Investigación

en Enfermedades Raras (2009); Jefe de Área de la Unidad del Síndrome del Aceite Tóxico en el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III (2003-2005); Director Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISATER) Instituto de Salud Carlos III (2002-2003); Director Centro de Investigación SAT. Instituto de Salud Carlos III (1996-2001). Coordinador General Internacional del Programa de Investigación sobre el Síndrome Aceite Tóxico (SAT). Fondo de Investigación Sanitaria (1994-1996); Adjunto Medicina Interna. Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro (1990-1994); Asesor Técnico de Apoyo a la Investigación. Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (1986-1990); Vocal de la Comisión Clínica. Plan Nacional Síndrome Tóxico (1982-1985).

IRENE FREGENAL SÁNCHEZ

Licenciada en Farmacia (2009) por la Universidad CEU San Pablo de Madrid y un año en University of Bath, Reino Unido. Master en Investigación Clínica y Medicina de la Industria Farmacéutica, del European School of Pharma Studies (EPhOS, 2012), con grado de Excelencia. Diploma en Medicine Use Review de University of Leicester, Reino Unido (2010).

Actualmente trabaja como Real World Evidence Scientist en el Departamento Médico de Lilly España. Anteriormente y desde el año 2012 trabajó como Medical Scientific Liaison (MSL) en el área de Sistema Nervioso Central del Departamento Médico de Lilly España. Previamente (2009-2011) trabajó como farmacéutica y manager para la compañía Boots en Reino Unido.

JORDI GOL MONTSERRAT

Graduado en Economía por la Universidad Complutense de Madrid. Especialidad de Análisis Económico. Actualmente es Coordinador del Área

de Investigación de la Fundación Gaspar Casal. Ex Pasante en la iniciativa PROVAC -creada para fortalecer la capacidad técnica en los países para la toma de decisión basada en evidencia ante la introducción de una nueva vacuna de la Organización Panamericana de la Salud, Washington DC. Ex Pasante en la Consejería de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente de la Embajada de España en Estados Unidos, Washington DC.

**OTRAS PUBLICACIONES DE LA FUNDACIÓN GASPAR CASAL
CON EL APOYO INSTITUCIONAL DE LILLY
Y DE LA FUNDACIÓN LILLY**

**I Foro de Innovaciones en Gestión Clínica y Sanitaria.
Tecnología y Organización en Sanidad: el reto de la Innovación.**

Sistema de Información Sanitaria en España (SISAN).
Juan Ernesto del Llano Señarís, Álvaro Hidalgo Vega, Santiago Pérez Camarero

La regulación del precio de los medicamentos en base al valor.
Joan Rovira Forns, Pedro Gómez Pajuelo, Juan Ernesto del Llano Señarís

Ser médico: los valores de una profesión.
Jesús Millán Núñez-Cortés, Juan Ernesto del Llano Señarís
(En coedición con Unión Editorial)

**Aportación de los “Real World Data (RWD)” a la mejora de
la práctica clínica y del consumo de recursos de los pacientes.**
*José Luis García López, Juan Ernesto del Llano Señarís,
Jorge del Diego Salas, José María Recalde Manrique*

Lilly

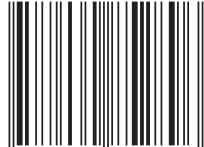
FUNDACION



PARA LA INVESTIGACIÓN Y EL
DESARROLLO DE LA SALUD

www.fgcasal.org

ISBN 978-84-608-5289-6



9 788460 852896